

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97129432

※ 申請日期： 97.8.1

※IPC 分類： ~~C07D~~ ~~A61K~~

C07C 233/88 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

C07D 207/04 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

病毒聚合酶抑制劑

VIRAL POLYMERASE INHIBITORS

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

麥可 康特

KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 皮爾 L 畢奧琉  
BEAULIEU, PIERRE L.
2. 帕斯庫爾 弗吉歐尼  
FORGIONE, PASQUALE
3. 亞歷山德 蓋格諾  
GAGNON, ALEXANDRE
4. 西追 格波特  
GODBOUT, CEDRICKX
5. 朱利 那德  
NAUD, JULIE
6. 馬汀 波依瑞爾  
POIRIER, MARTIN
7. 珍 藍寇特  
RANCOURT, JEAN
8. 堤摩希 A 史坦梅爾  
STAMMERS, TIMOTHY A.
9. 邦克翰 夏沃耐克翰  
THAVONEKHAM, BOUNKHAM

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大 CANADA
2. 加拿大 CANADA
3. 加拿大 CANADA
4. 加拿大 CANADA
5. 加拿大 CANADA
6. 加拿大 CANADA
7. 加拿大 CANADA
8. 加拿大 CANADA
9. 加拿大 CANADA

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年08月03日；60/953,820

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用於治療C型肝炎病毒(HCV)感染之化合物、組合物及方法。詳言之，本發明提供C型肝炎病毒NS5B聚合酶之新穎抑制劑、含有該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物治療HCV感染之方法。

本申請案主張2007年8月3日申請之美國專利第60/953820號之權利，該專利以引用之方式併入本文中。

### 【先前技術】

據估計，在世界範圍內至少1.3億人感染C型肝炎病毒(HCV)。在大量病例中，急性HCV感染發展為慢性感染，且在一些受感染個體中，慢性感染引起諸如肝硬化及肝細胞癌瘤之嚴重肝疾病。

當前，慢性C型肝炎感染之標準療法涉及聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ 與病毒唑(ribavirin)之組合投藥。然而，該療法對於許多受感染患者並不有效降低HCV RNA至不可偵測含量，並且其與諸如發燒及其他流感類症狀、抑鬱症、血小板減少及溶血性貧血之通常不可忍受之副作用相關。另外，一些感染HCV之患者具有該治療禁忌之併發病狀。

因此，對C型肝炎病毒感染之替代性治療存在需要。一種針對該需要之可能策略為開發有效抗病毒劑，其使病毒複製所必需之病毒或宿主細胞因子失活。

HCV為黃病毒科(Flaviviridae family)肝病毒(Hepacivirus)屬之包膜正鏈RNA病毒。單鏈HCV RNA基因

組之長度為大致9500個核苷酸且具有側接有5'及3'非轉譯區之單一開放閱讀框架(ORF)。HCV 5'非轉譯區之長度為341個核苷酸且充當封端獨立性轉譯起始之內部核糖體進入位點。開放閱讀框架編碼具有約3000個胺基酸之單一大型聚合蛋白，該聚合蛋白在多個位點由細胞及病毒蛋白酶裂解以產生成熟的結構及非結構(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B)蛋白質。病毒NS2/3蛋白酶在NS2-NS3接合處裂解；而病毒NS3蛋白酶介導NS3下游即NS3-NS4A、NS4A-NS4B、NS4B-NS5A及NS5A-NS5B裂解位點處之裂解。NS3蛋白亦顯示核苷三磷酸酶及RNA解螺旋酶活性。NS4A蛋白充當NS3蛋白酶之輔因子且亦可輔助NS3及其他病毒複製酶組分之膜定位。儘管NS4B及NS5A磷蛋白亦可能為複製酶之組分，但其具體作用未知。NS5B蛋白為具有RNA依賴性RNA聚合酶(RdRp)活性之HCV複製酶之伸長子單元。

新穎及特定抗HCV治療之開發為重要優先項目，且複製所必需之病毒特異性功能為藥物開發最具吸引力之標靶。哺乳動物體內缺少RNA依賴性RNA聚合酶，且該酶似乎為病毒複製所必需的，其暗示NS5B聚合酶為抗HCV治療劑之理想標靶。近期已證明，在黑猩猩模型中，破壞NS5B活性之突變消除RNA之感染性(Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; *J. Virol.* 74: 2046-2051)。

HCV之NS5B聚合酶之2-胺基-5-氧基-苯甲酸抑制劑描述

於 WO 2007/087717 中。詳言之，本發明之化合物抑制 HCV 之 RNA 依賴性 RNA 聚合酶，尤其由 HCV 編碼之酶 NS5B 的 RNA 合成。然而，本發明之抑制劑與 WO 2007/087717 中所述之彼等抑制劑的不同之處在於與其各別非氟化類似物相比其顯示以下驚人優點中之至少一種，該等優點尤其包括：

- 在基於細胞之 HCV RNA 複製檢定中之意外良好的活性；或
- 改良之藥物代謝。

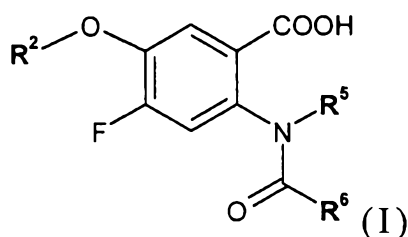
#### 【發明內容】

本發明提供一系列新穎化合物，其具有針對 HCV 聚合酶之良好至極好的抑制活性及/或與其各別非氟化類似物相比之以下驚人優點中之至少一種：

- 在基於細胞之 HCV RNA 複製檢定中之意外良好的活性；或
- 改良之藥物代謝。

本發明之其他目標經由以下描述及實例而為熟習此項技術者所瞭解。

本發明之一態樣提供式 (I) 化合物：



其中：

$R^2$  為芳基或 **Het**，其視需要經  $R^{20}$  取代，其中  $R^{20}$  為 1 至 5 個各自獨立地選自以下基團之取代基：

a) 鹵基；

b)  $R^7$ ，其中  $R^7$  係選自 H、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $(C_{3-7})$  環烷基、芳基及 **Het**；

其中  $(C_{1-6})$  烷基及  $(C_{3-7})$  環烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、 $-(C_{1-6})$  烷基、鹵基、 $-(C_{1-6})$  鹵烷基、 $(C_{3-7})$  環烷基、 $-O-(C_{1-6})$  烷基、氰基、COOH、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$  烷基、 $-NH(C_{3-7})$  環烷基、 $-N((C_{1-4})$  烷基) $(C_{3-7})$  環烷基及  $-N((C_{1-4})$  烷基) $_2$ ，

其中芳基及 **Het** 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、氰基、側氧基、硫酮基(thioxo)、亞胺基、-OH、 $-O-(C_{1-6})$  烷基、 $-O-(C_{1-6})$  鹵烷基、 $O-(C_{3-7})$  環烷基、 $(C_{3-7})$  環烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $-C(=O)-(C_{1-6})$  烷基、 $-SO_2(C_{1-6})$  烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-4})$  烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4})$  烷基) $_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{3-7})$  環烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4})$  烷基) $(C_{3-7})$  環烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$  烷基、 $-N((C_{1-4})$  烷基) $_2$ 、 $-NH(C_{3-7})$  環烷基、 $-N((C_{1-4})$  烷基) $(C_{3-7})$  環烷基或  $-NH-C(=O)(C_{1-4})$  烷基；

ii)  $(C_{1-6})$  烷基，其視需要經 -OH、 $-O-(C_{1-6})$  鹵烷基或  $-O-(C_{1-6})$  烷基取代；及

iii) 芳基或 **Het**，其中芳基及 **Het** 各自視需要經鹵基、 $(C_{1-6})$  烷基或  $-O-(C_{1-6})$  烷基取代；

c)  $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-O-R^7$ 、 $-O-R^7$ 、 $-S-R^7$ 、 $-SO-R^7$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $S-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $SO-R^7$ 或 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $SO_2-R^7$ ；

其中  $R^7$  係如上文所定義；且其中  $-(C_{1-6})$  伸烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $-OH$ 、 $-(C_{1-6})$  烷基、鹵基、 $-(C_{1-6})$  鹵烷基、 $(C_{3-7})$  環烷基、 $-O-(C_{1-6})$  烷基、氰基、 $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$  烷基、 $-NH(C_{3-7})$  環烷基、 $-N((C_{1-4})$  烷基) $(C_{3-7})$  環烷基及  $-N((C_{1-4})$  烷基) $_2$ ；

d) 芳基  $-(C_{1-6})$  烷基或 **Het**- $(C_{1-6})$  烷基，

其中芳基及 **Het** 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、氰基、側氧基、硫酮基、亞胺基、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$  烷基、 $-O-(C_{1-6})$  鹵烷基、 $O-(C_{3-7})$  環烷基、 $(C_{3-7})$  環烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $-C(=O)-(C_{1-6})$  烷基、 $-SO_2(C_{1-6})$  烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-4})$  烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4})$  烷基) $_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{3-7})$  環烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4})$  烷基) $(C_{3-7})$  環烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$  烷基、 $-N((C_{1-4})$  烷基) $_2$ 、 $-NH(C_{3-7})$  環烷基、 $-N((C_{1-4})$  烷基) $(C_{3-7})$  環烷基或  $-NH-C(=O)(C_{1-4})$  烷基；

ii)  $(C_{1-6})$  烷基，其視需要經  $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$  鹵烷基或  $-O-(C_{1-6})$  烷基取代；及

iii) 芳基或 **Het**，其中芳基及 **Het** 各自視需要經鹵基、 $(C_{1-6})$  烷基或  $-O-(C_{1-6})$  烷基取代；

其中芳基-(C<sub>1-6</sub>)烷基或Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基之-(C<sub>1-6</sub>)烷基部分視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、-(C<sub>1-6</sub>)烷基、鹵基、-(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、氰基、COOH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>；及

e)-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>、-C(=O)-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>或-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>，其中-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、-(C<sub>1-6</sub>)烷基、鹵基、-(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、氰基、COOH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>；

R<sup>8</sup>在各情況下獨立地選自H、(C<sub>1-6</sub>)烷基及(C<sub>3-7</sub>)環烷基；且

R<sup>9</sup>在各情況下獨立地選自R<sup>7</sup>、-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-R<sup>7</sup>、-(C<sub>3-7</sub>)環烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-R<sup>10</sup>、-C(=O)OR<sup>10</sup>及-C(=O)N(H)R<sup>10</sup>；

其中R<sup>7</sup>係如上文所定義；

其中-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、-(C<sub>1-6</sub>)烷基、鹵基、-(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、氰基、COOH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>

其中(C<sub>1-6</sub>)烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基

團之取代基取代： $\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基及  
 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ ；且

其中  $\text{R}^{10}$  在各情況下獨立地選自  $(\text{C}_{1-6})$  烷基及 **Het**，其中  
 該 **Het** 視需要經  $(\text{C}_{1-6})$  烷基取代；

或  $\text{R}^8$  及  $\text{R}^9$  連同其所連接之  $\text{N}$  一起鍵聯形成視需要另外含有  
 1 至 3 個各自獨立地選自  $\text{N}$ 、 $\text{O}$  及  $\text{S}$  之雜原子之 4 至 7 員雜  
 環，其中各  $\text{S}$  雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在  
 以使其另外鍵結於一或兩個氧原子以形成基團  $\text{SO}$  或  $\text{SO}_2$ ；

其中該雜環視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之  
 取代基取代： $(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $(\text{C}_{1-6})$  鹵烷基、鹵基、側氧基、  
 $-\text{OH}$ 、 $\text{SH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $(\text{C}_{3-7})$  環烷基、  
 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-6})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{3-7})$  環烷  
 基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})(\text{C}_{3-7})$  環烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6})$  烷基及  
 $-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{C}_{1-6})$  烷基；

$\text{R}^5$  係選自  $\text{H}$ 、 $(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $(\text{C}_{3-7})$  環烷基、 $(\text{C}_{3-7})$  環烷基  
 $-(\text{C}_{1-6})$  烷基及 **Het**； $(\text{C}_{1-6})$  烷基及 **Het** 各自視需要經 1 至 4 個各  
 自獨立地選自以下基團之取代基取代： $(\text{C}_{1-6})$  烷基、  
 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$  烷  
 基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}((\text{C}_{1-6})\text{烷基})_2$  及  
 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6})$  烷基；且

$\text{R}^6$  係選自  $(\text{C}_{3-7})$  環烷基及芳基；

$(\text{C}_{3-7})$  環烷基及芳基各自視需要經 1 至 5 個各自獨立地選  
 自以下基團之取代基取代：鹵基、 $(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $(\text{C}_{1-6})$  鹵烷  
 基、 $(\text{C}_{3-7})$  環烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-4})$  烷基及  $-\text{S}-(\text{C}_{1-4})$  烷

基；

其中 **Het** 為具有 1 至 4 個各自獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子之 4 至 7 員飽和、不飽和或芳族雜環，或在可能時具有 1 至 5 個各自獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子之 7 至 14 員飽和、不飽和或芳族雜多環；

或其鹽或酯。

本發明之化合物通常展示針對 HCV 聚合酶之抑制活性。詳言之，本發明之化合物抑制 HCV 之 RNA 依賴性 RNA 聚合酶，尤其由 HCV 編碼之酶 NS5B 的 RNA 合成。另外，本發明之化合物與其各別非氟化類似物相比展示以下驚人優點中之至少一種：

在基於細胞之 HCV RNA 複製檢定中之意外良好的活性；或

改良之藥物代謝。

本發明之另一態樣提供與其各別非氟化類似物相比展示以下優點中之至少一種之式(I)化合物：

在基於細胞之 HCV RNA 複製檢定中之意外良好的活性；及/或

改良之 I 期代謝穩定性(HLM)。

本發明之另一態樣提供一種作為藥劑之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

本發明之另一態樣提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯；及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

根據該態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物另外包含至少一種其他抗病毒劑。

本發明亦提供如上文所述之醫藥組合物用於治療患C型肝炎病毒感染或有患該感染之風險之哺乳動物的C型肝炎病毒感染之用途。

本發明之另一態樣涉及治療患C型肝炎病毒感染或有患該感染之風險之哺乳動物的C型肝炎病毒感染之方法，該方法包含向哺乳動物投與治療有效量之如上文所述之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽或酯或其組合物。

本發明之另一態樣涉及治療患C型肝炎病毒感染或有患該感染之風險之哺乳動物的C型肝炎病毒感染之方法，該方法包含向哺乳動物投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯及至少一種其他抗病毒劑之組合；或其組合物。

如本文中所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯用於治療患C型肝炎病毒感染或有患該感染之風險之哺乳動物的C型肝炎病毒感染之用途亦在本發明之範疇內。

本發明之另一態樣提供如本文中所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯用於製造治療患C型肝炎病毒感染或有患該感染之風險之哺乳動物的C型肝炎病毒感染的藥劑之用途。

本發明之另一態樣係關於一種製品，其包含有效治療C型肝炎病毒感染之組合物；及包含指示該組合物可用以治療C型肝炎病毒感染的標籤的包裝材料；其中該組合物包

含本發明之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

本發明之另一態樣係關於抑制C型肝炎病毒複製之方法，其包含在抑制C型肝炎病毒複製之條件下，將病毒暴露於有效量之式(I)化合物。

本發明之範疇內另外包括式(I)化合物或其鹽或酯抑制C型肝炎病毒複製之用途。

### 【實施方式】

#### 定義

如本文中所使用，除非另外說明，否則以下定義適用：

如本文中所使用且除非另外指定，否則術語"取代基"欲意謂可與碳原子、雜原子或任何其他可形成分子或其片段之部分之原子(否則其將與至少一個氫原子鍵結)鍵結之原子、基團。在特定分子或其片段之情況下所涵蓋之取代基為產生化學穩定化合物之彼等取代基，諸如由熟習此項技術者認可之彼等取代基。

如本文中所使用之術語" $(C_{1-n})$ 烷基"(其中n為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂含有1至n個碳原子之非環狀、直鏈或分支鏈烷基。" $(C_{1-6})$ 烷基"包括(但不限於)甲基、乙基、丙基(正丙基)、丁基(正丁基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-甲基丙基(第二丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、戊基及己基。縮寫Me表示甲基；Et表示乙基，Pr表示丙基，iPr表示1-甲基乙基，Bu表示丁基及tBu表示1,1-二甲基乙基。

如本文中所使用之術語" $(C_{1-n})$ 伸烷基"(其中n為整數)，

單獨或與另一基團組合時欲意謂含有1至n個碳原子之非環狀、直鏈或分支鏈二價烷基。"(C<sub>1-6</sub>)伸烷基"包括(但不限

於)，-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---C---} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---CH---CH}_2\text{---} \end{array}$  及  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---C---} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 。

如本文中所使用之術語"(C<sub>3-m</sub>)環烷基"(其中m為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂含有3至m個碳原子之環烷基取代基且包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

如本文中所使用之術語"(C<sub>3-m</sub>)環烷基-(C<sub>1-n</sub>)烷基-"(其中n及m均為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂如上文所定義之具有1至n個碳原子之烷基，其自身經如上文所定義之含有3至m個碳原子之環烷基取代。(C<sub>3-7</sub>)環烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-之實例包括(但不限於)環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丁基乙基、2-環丁基乙基、1-環戊基乙基、2-環戊基乙基、1-環己基乙基及2-環己基乙基。當(C<sub>3-m</sub>)環烷基-(C<sub>1-n</sub>)烷基-經取代時，應瞭解除非另外指定，否則取代基可連接於其環烷基或烷基部分或兩者。

如本文中所使用之術語"芳基"，單獨或與另一基團組合時欲意謂含有6個碳原子之碳環芳族單環基團，其可另外與可為芳族、飽和或不飽和之第二5或6員碳環基團稠合。芳基包括(但不限於)苯基、二氫茚基、茚基、1-萘基、2-萘基、四氫萘基及二氫萘基。

如本文中所使用之術語"芳基-(C<sub>1-n</sub>)烷基-"(其中n為整

數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂如上文所定義之具有1至n個碳原子之烷基，其自身經如上文所定義之芳基取代。芳基-(C<sub>1-n</sub>)烷基-之實例包括(但不限於)苯基甲基(苄基)、1-苯基乙基、2-苯基乙基及苯基丙基。當芳基-(C<sub>1-n</sub>)烷基-經取代時，應瞭解除非另外指定，否則取代基可連接於其芳基或烷基部分或兩者。

除非另外指定，否則如本文中所使用之術語"**Het**"，單獨或與另一基團組合時欲意謂具有1至4個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之4至7員飽和、不飽和或芳族雜環，或可能時具有1至5個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之7至14員飽和、不飽和或芳族雜多環。當**Het**經取代時，應瞭解除非另外指定，否則取代基可連接於其否則將帶有氫原子之任何碳原子或雜原子。

如本文中所使用且除非另外指定，否則術語"**Het**-(C<sub>1-n</sub>)烷基-"(其中n為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂如上文所定義之具有1至n個碳原子之烷基，其自身經如上文所定義之**Het**取代基取代。**Het**-(C<sub>1-n</sub>)烷基-之實例包括(但不限於)噻吩基甲基、呋喃基甲基、哌啶基乙基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、喹啉基丙基及其類似基團。當**Het**-(C<sub>1-n</sub>)烷基-經取代時，應瞭解除非另外指定，否則取代基可連接於其**Het**或烷基部分或兩者。

如本文中所使用之術語"雜原子"欲意謂O、S或N。

如本文中所使用且除非另外指定，否則術語"雜環"，單獨或與另一基團組合時欲意謂含有1至4個各自獨立地選自

O、N及S之雜原子之4至7員飽和、不飽和或芳族雜環；或藉由自其移除氫原子衍生之單價基團。該等雜環之實例包括(但不限於)氮雜環丁烷、吡咯啉、四氫呋喃、四氫噻吩、噻唑啉、噁唑啉、吡咯、噻吩、呋喃、吡唑、咪唑、異噁唑、噁唑、異噻唑、噻唑、三唑、四唑、哌啉、哌嗪、氮雜環庚三烯、二氮雜環庚三烯、哌喃、1,4-二噁烷、4-嗎啉、4-硫嗎啉、吡啉、吡啉-N-氧化物、噻嗪、吡嗪及嘧啉及其飽和、不飽和及芳族衍生物。

如本文中所使用且除非另外指定，否則術語"雜多環"，單獨或與另一基團組合時欲意謂與一或多個其他環(包括碳環、雜環或任何其他環)稠合之如上文所定義的雜環；或藉由自其移除氫原子衍生之單價基團。該等雜多環之實例包括(但不限於)吡啶、異吡啶、苯并咪唑、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并二噁茂、苯并噻唑、喹啉、異喹啉及喹啉。

如本文中所使用之術語"鹵基"欲意謂選自氟基、氯基、溴基或碘基之鹵素取代基。

如本文中所使用之術語" $(C_{1-n})$ 鹵烷基"(其中n為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂如上文所定義之具有1至n個碳原子之烷基，其中一或多個氫原子各自由鹵基取代基置換。 $(C_{1-n})$ 鹵烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、氟乙基、二氟乙基、溴甲基、溴乙基、二溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基及二氟乙基。

如本文中可互換使用之術語"-O- $(C_{1-n})$ 烷基"或" $(C_{1-n})$ 烷

氧基"(其中n為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂另外與如上文所定義之具有1至n個碳原子之烷基鍵結的氧原子。 $-O-(C_{1-n})$ 烷基之實例包括(但不限於)甲氧基( $CH_3O-$ )、乙氧基( $CH_3CH_2O-$ )、丙氧基( $CH_3CH_2CH_2O-$ )、1-甲基乙氧基(異丙氧基； $(CH_3)_2CH-O-$ )及1,1-二甲基乙氧基(第三丁氧基； $(CH_3)_3C-O-$ )。當 $-O-(C_{1-n})$ 烷基經取代時，其應理解為在其 $(C_{1-n})$ 烷基部分上經取代。

如本文中可互換使用之術語" $-S-(C_{1-n})$ 烷基"或" $(C_{1-n})$ 烷基硫基"(其中n為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂另外與如上文所定義之具有1至n個碳原子之烷基鍵結的硫原子。 $-S-(C_{1-n})$ 烷基之實例包括(但不限於)甲基硫基( $CH_3S-$ )、乙基硫基( $CH_3CH_2S-$ )、丙基硫基( $CH_3CH_2CH_2S-$ )、1-甲基乙基硫基(異丙基硫基； $(CH_3)_2CH-S-$ )及1,1-二甲基乙基硫基(第三丁基硫基； $(CH_3)_3C-S-$ )。當 $-S-(C_{1-n})$ 烷基或其氧化衍生物，諸如 $-SO-(C_{1-n})$ 烷基或 $-SO_2-(C_{1-n})$ 烷基經取代時，各自理解為在其 $(C_{1-n})$ 烷基部分上經取代。

如本文中所使用之術語"側氧基"欲意謂作為取代基由雙鍵連接於碳原子之氧原子( $=O$ )。

如本文中所使用之術語"硫酮基"欲意謂作為取代基由雙鍵連接於碳原子之硫原子( $=S$ )。

如本文中所使用之術語"亞胺基"欲意謂作為取代基由雙鍵連接於碳原子之NH基團( $=NH$ )。

如本文中所使用之術語"氰基"或" $CN$ "欲意謂由參鍵連接於碳原子之氮原子( $C\equiv N$ )。

如本文中所使用之術語"COOH"欲意謂羧基(-C(=O)-OH)。熟習此項技術者熟知羧基可經官能基等效物取代。涵蓋在本發明中之該等官能基等效物之實例包括(但不限於)酯、鹽胺、鹽亞胺、酮酸、膦酸、磷酸、四唑、三唑、N-鹽基硫鹽胺(RCONHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>)及N-鹽基磺鹽胺(RCONHSO<sub>2</sub>R)。

如本文中所使用之術語"官能基等效物"欲意謂可置換具有相似電子、雜化或鍵結性質之另一原子或基團之原子或基團。

以下符號  $\text{---}$  用於子式中以指示連接於所定義之分子之其餘部分的鍵。

如本文中所使用之術語"其鹽"欲意謂本發明之化合物之任何酸加成鹽及/或鹼加成鹽，包括(但不限於)其醫藥學上可接受之鹽。

如本文中所使用之術語"醫藥學上可接受之鹽"欲意謂在可靠醫學判斷之範疇內，適用於與人類及低等動物之組織接觸而無不當毒性、刺激、過敏反應等，與合理利益/風險比率相稱，通常具水或油可溶性或可分散性，且有效用於所欲用途的本發明之化合物之鹽。該術語包括醫藥學上可接受之酸加成鹽及醫藥學上可接受之鹼加成鹽。適合鹽之清單見於(例如)S.M. Berge等人，J. Pharm. Sci., 1977, 66，第1-19頁，其以引用之方式併入本文。

如本文中所使用之術語"醫藥學上可接受之酸加成鹽"欲意謂與以下酸形成之保留游離鹼之生物有效性及性質且不

為生物學上或其他方面不良之彼等鹽：無機酸，包括(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、硝酸、磷酸及其類似物；及有機酸，包括(但不限於)乙酸、三氟乙酸、己二酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、丁酸、樟腦酸、樟腦磺酸、肉桂酸、檸檬酸、二葡萄糖酸、乙烷磺酸、麩胺酸、乙醇酸、甘油磷酸、半硫酸、己酸、甲酸、反丁烯二酸、2-羥基乙烷磺酸(羥基乙磺酸)、乳酸、羥基順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、均三甲苯磺酸、甲烷磺酸、萘磺酸、菸鹼酸、2-萘磺酸、乙二酸、雙羥酸、果膠酯酸、苯乙酸、3-苯基丙酸、特戊酸、丙酸、丙酮酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、對甲苯磺酸、十一烷酸及其類似物。

如本文中所使用之術語"醫藥學上可接受之鹼加成鹽"欲意謂與以下鹼形成之保留游離酸之生物有效性及性質且不為生物學上或其他方面不良之彼等鹽：無機鹼，包括(但不限於)氨，或銨或諸如鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁及其類似物之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽。尤其較佳為銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。得自醫藥學上可接受之有機無毒鹼之鹽包括(但不限於)第一胺、第二胺及第三胺之鹽，第四胺化合物，經取代胺(包括天然存在之經取代胺)，環狀胺及鹼性離子交換樹脂，諸如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、異丙胺、三丙胺、三丁胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙基胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、

精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、海卓胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、四甲銨化合物、四乙銨化合物、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基嗎啉、二環己胺、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-二苯羥甲胺、N,N'-二苄基乙二胺、多胺樹脂及其類似物。尤其較佳有機無毒鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己胺、膽鹼及咖啡鹼。

如本文中所使用之術語"其酯"欲意謂本發明之化合物之任何酯，其中分子之任何-COOH取代基經-COOR取代基置換，其中酯之R部分為形成穩定酯部分之任何含碳基團，包括(但不限於)烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基，其各自視需要經進一步取代。術語"其酯"包括(但不限於)其醫藥學上可接受之酯。

如本文中所使用之術語"醫藥學上可接受之酯"欲意謂本發明之化合物之酯，其中分子之任何COOH取代基經-COOR取代基置換，其中酯之R部分係選自烷基(包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、丁基)；烷氧基烷基(包括(但不限於)甲氧基甲基)；醯氧基烷基(包括(但不限於)乙醯氧基甲基)；芳基烷基(包括(但不限於)苄基)；芳氧基烷基(包括(但不限於)苯氧基甲基)；及視需要經鹵素取代之芳基(包括(但不限於)苯基)、(C<sub>1-4</sub>)烷基或(C<sub>1-4</sub>)烷氧基。其他適合酯可見於Design of Prodrugs,

Bundgaard, H. Ed. Elsevier (1985)中，其以引用之方式併入本文。該等醫藥學上可接受之酯當注射至哺乳動物體內時通常在活體內水解且轉變成本發明之化合物之酸形式。關於上文所述之酯，除非另外規定，否則存在之任何烷基部分較佳含有1至16個碳原子，更佳1至6個碳原子。存在於該等酯中之任何芳基部分較佳包含苯基。詳言之，酯可為(C<sub>1-16</sub>)烷酯、未經取代之苄酯或經至少一個鹵素、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基、硝基或三氟甲基取代之苄酯。

如本文中所使用之術語"哺乳動物"欲涵蓋人類以及非人類哺乳動物，其易受C型肝炎病毒感染。非人類哺乳動物包括(但不限於)家養動物，諸如牛、豬、馬、犬、貓、兔、大鼠及小鼠；及非家養動物。

如本文中所使用之術語"治療"欲意謂投與本發明之化合物或組合物以減輕或消除C型肝炎疾病之症狀及/或降低患者之病毒負荷。術語"治療"亦涵蓋在個體暴露於病毒之後但在出現疾病之症狀之前，及/或在血液中偵測到病毒之前投與本發明之化合物或組合物以防止出現疾病之症狀及/或防止病毒在血液中達到可偵測含量。

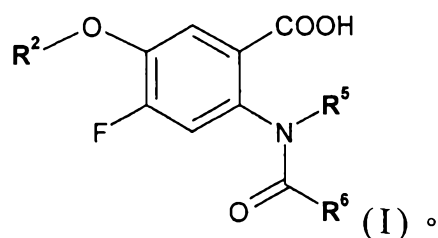
如本文中所使用之術語"抗病毒劑"欲意謂有效抑制病毒在哺乳動物體內形成及/或複製之藥劑，包括(但不限於)干擾病毒在哺乳動物體內形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的藥劑。

術語"治療有效量"意謂當投與有需要之患者時足以實現化合物適用之疾病病況、病狀或病症之治療的本發明之化

合物之量。該量將足以引出研究人員或臨床醫師尋找之組織系統或患者之生物學或醫學反應。構成治療有效量之本發明之化合物的量將視諸如以下因素之因素而變化：化合物及其生物活性、用於投藥之組合物、投藥時間、投藥途徑、化合物之排出速率、治療持續時間、所治療之疾病病況或病症之類型及其嚴重性、與本發明之化合物組合使用或同時使用之藥物，及患者之年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食。該治療有效量可由一般熟習此項技術者根據自己所擁有之知識、當前技術水平及本揭示案常規確定。

#### 較佳實施例

在以下較佳實施例中，詳細描述本發明之式(I)化合物之基團及取代基：



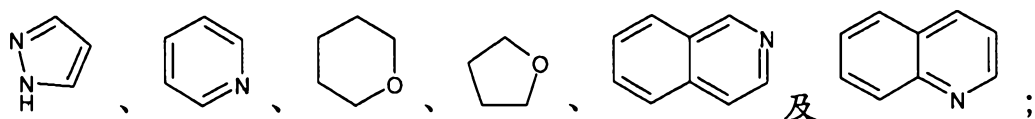
**R<sup>2</sup>:**

**R<sup>2</sup>-A:** 在一實施例中，**R<sup>2</sup>**為**Het**，其中**Het**為含有1至3個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之5或6員雜環，或含有1至3個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之9或10員雙環雜多環；其中**Het**視需要經1至3個R<sub>20</sub>取代基取代，其中R<sub>20</sub>係如本文中所定義。

**R<sup>2</sup>-B:** 在另一實施例中，**R<sup>2</sup>**為**Het**，其中**Het**為含有1或2

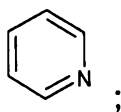
個N雜原子之5或6員芳族雜環，其中Het視需要經1或2個 $R^{20}$ 取代基取代，其中 $R^{20}$ 係如本文中所定義。

$R^2$ -C：在另一實施例中， $R^2$ 為選自下式之Het：



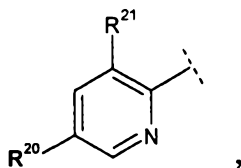
其中Het視需要經1至2個 $R^{20}$ 取代基取代，其中 $R^{20}$ 係如本文中所定義。

$R^2$ -D：在另一實施例中， $R^2$ 為下式之Het：



其中Het視需要經1至2個 $R^{20}$ 取代基取代，其中 $R^{20}$ 係如本文中所定義。

$R^2$ -E：在另一實施例中， $R^2$ 為下式之基團：



其中 $R^{21}$ 係定義為：

$R^{21}$ -A：在該實施例中， $R^{21}$ 係選自H、鹵基、 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{1-6})$ 鹵烷基及 $(C_{3-7})$ 環烷基。

$R^{21}$ -B：在該實施例中， $R^{21}$ 係選自鹵基、 $(C_{1-6})$ 鹵烷基及 $(C_{3-7})$ 環烷基。

$R^{21}$ -C：在該實施例中， $R^{21}$ 係選自Br、環丙基、 $CF_3$ 及 $CHF_2$ 。

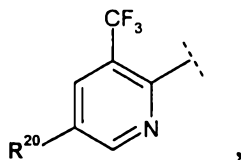
$R^{21}$ -D：在該實施例中， $R^{21}$ 為 $CHF_2$ 或 $CF_3$ 。

**R<sup>21</sup>-E**：在該實施例中，**R<sup>21</sup>**為CF<sub>3</sub>。

如本文中所述之**R<sup>21</sup>**之任何及每一個別定義可與如本文中所述之**R<sup>20</sup>**、**R<sup>5</sup>**及**R<sup>6</sup>**之任何及每一個別定義組合；

且**R<sup>20</sup>**係如本文中所定義。

**R<sup>2</sup>-F**：在另一實施例中，**R<sup>2</sup>**為下式之基團：

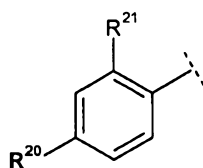


其中**R<sup>20</sup>**係如本文中所定義。

**R<sup>2</sup>-G**：在另一實施例中，**R<sup>2</sup>**為芳基，其視需要經1至3個**R<sup>20</sup>**取代基取代，其中**R<sup>20</sup>**係如本文中所定義。

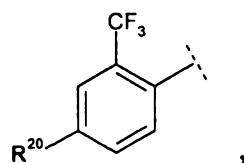
**R<sup>2</sup>-H**：在另一實施例中，**R<sup>2</sup>**為萘基或苯基，其視需要經1或2個**R<sup>20</sup>**取代基取代，其中**R<sup>20</sup>**係如本文中所定義。

**R<sup>2</sup>-I**：在另一實施例中，**R<sup>2</sup>**為下式之基團：



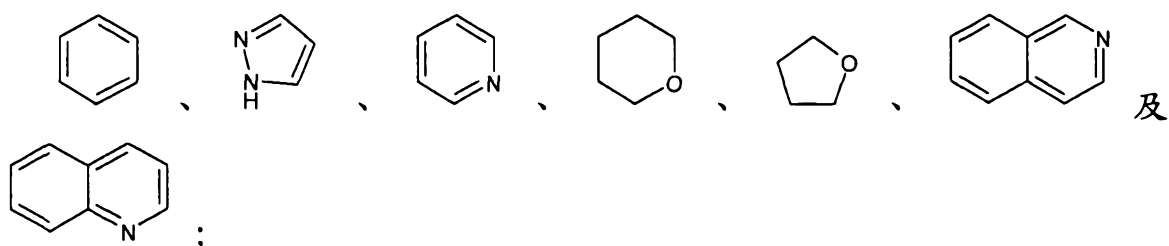
其中**R<sup>21</sup>**及**R<sup>20</sup>**係如本文中所定義。

**R<sup>2</sup>-J**：在另一實施例中，**R<sup>2</sup>**為下式之基團：



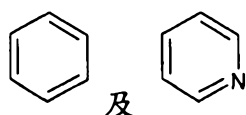
其中**R<sup>20</sup>**係如本文中所定義。

**R<sup>2</sup>-K**：在另一實施例中，**R<sup>2</sup>**係選自下式之基團：



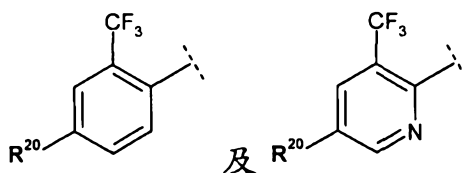
其中  $R^2$  視需要經 1 或 2 個  $R^{20}$  取代基取代，其中  $R^{20}$  係如本文中所定義。

$R^2$ -L：在另一實施例中， $R^2$  係選自下式之基團：



其中  $R^2$  視需要經 1 或 2 個  $R^{20}$  取代基取代，其中  $R^{20}$  係如本文中所定義。

$R^2$ -M：在另一實施例中， $R^2$  係選自下式之基團：



其中  $R^{20}$  係如本文中所定義。

$R^2$ -N：在另一實施例中， $R^2$  為芳基或 Het，其視需要經 1 至 5 個  $R^{20}$  取代基取代，其中  $R^{20}$  係如本文中所定義。

如本文所述之  $R^2$  之任何及每一個別定義可與如本文所述之  $R^{20}$ 、 $R^5$  及  $R^6$  之任何及每一個別定義組合。

$R^{20}$ -A：在一實施例中， $R^{20}$  係選自：

b)  $R^7$ ，其中  $R^7$  係選自 H、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $(C_{3-7})$  環烷基及 Het；

其中 Het 視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $(\text{C}_{1-6})$ 鹵烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4})$ 烷基；

ii)  $(\text{C}_{1-6})$ 烷基，其視需要經 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基取代；及

iii) 芳基或 **Het**，其中芳基及 **Het** 各自視需要經鹵基或  $(\text{C}_{1-6})$  烷基取代；

c)  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$ 、 $-\text{O}-\text{R}^7$ 、 $-\text{S}-\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{O}-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{S}-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{SO}-\text{R}^7$ 或 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ ；

其中  $\text{R}^7$  係如上文所定義；

d) 芳基 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基或 **Het** $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基，

其中芳基及 **Het** 各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $(\text{C}_{1-6})$ 鹵烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4})$ 烷基；

ii)  $(\text{C}_{1-6})$ 烷基，其視需要經 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基取代；及

iii) 芳基或 **Het**，其中芳基及 **Het** 各自視需要經鹵基或  $(\text{C}_{1-6})$  烷基取代；及

e)  $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 或 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ ，其中

$\text{R}^8$  在各情況下獨立地選自 H 及  $(\text{C}_{1-6})$  烷基；且

$R^9$  在各情況下獨立地選自  $R^7$ 、 $-(C_{3-7})$ 環烷基、 $-(C_{1-6})$ 烷基、 $-C(=O)-R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{10}$ 及 $-C(=O)N(H)R^{10}$ ；

其中  $R^7$  係如上文所定義；

其中  $(C_{1-6})$ 烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基及 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ ；及

其中  $R^{10}$  在各情況下獨立地選自  $(C_{1-6})$ 烷基及 **Het**，其中該 **Het** 視需要經  $(C_{1-6})$ 烷基取代；且

其中  $(C_{1-6})$ 烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基及 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ 。

$R^{20}$ -**B**：在一實施例中， $R^{20}$ 係選自：

c)- $C(=O)$ -**Het**、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基-O-**Het**、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基-S-**Het**；

其中 **Het** 視需要經1至2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $(C_{1-6})$ 烷基；

d)**Het**-( $C_{1-6})$ 烷基，

其中 **Het** 視需要經1至2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ 或 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 烷基；及

ii) $(C_{1-6})$ 烷基-O-( $C_{1-6})$ 烷基；及

e)- $(C_{1-6})$ 伸烷基-N(H) $R^9$ ，其中

$R^9$  在各情況下獨立地選自 **Het**，其視需要經1或2個各自

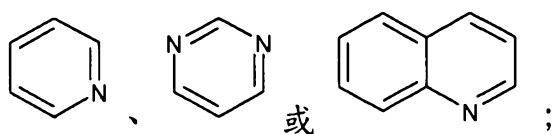
獨立地選自以下基團之取代基取代：(C<sub>1-6</sub>)烷基、鹵基、O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>。

**R<sup>20</sup>-C**：在一實施例中，**R<sup>20</sup>**係選自：

c)-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-O-**Het**、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-S-**Het**；

其中**Het**視需要經1至2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C<sub>1-6</sub>)烷基；且

其中**Het**係定義為：



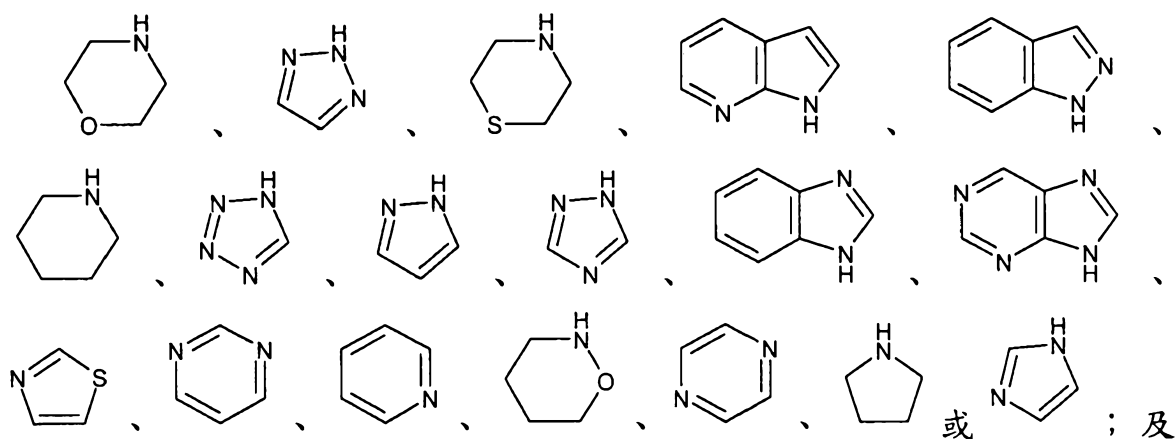
d)**Het**-(C<sub>1-6</sub>)烷基，

其中**Het**視需要經1至2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>或-NH-C(=O)(C<sub>1-4</sub>)烷基；及

ii)(C<sub>1-6</sub>)烷基；且

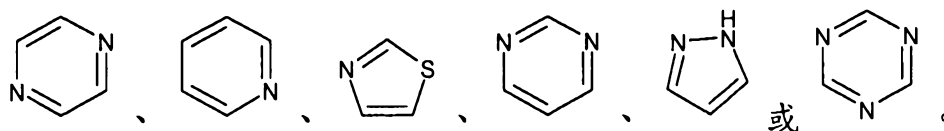
其中**Het**係定義為：



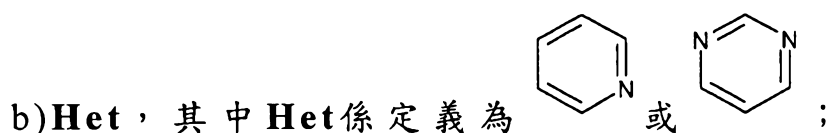
e)-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-N(H)**R<sup>9</sup>**，其中

$R^9$ 在各情況下獨立地選自 **Het**，其視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $(C_{1-6})$ 烷基、鹵基、 $O-(C_{1-6})$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基及 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ ；

且其中 **Het** 係定義為：



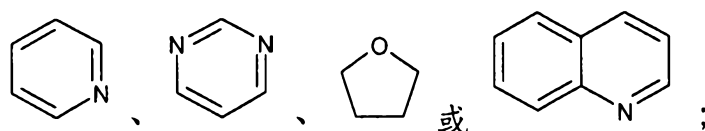
$R^{20}$ -D：在一實施例中， $R^{20}$ 係選自：



c)  $-(C_{1-6})$ 伸烷基-O-**Het**、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基-S-**Het**；

其中 **Het** 視需要經1至2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $(C_{1-6})$ 烷基及 $(C_{1-6})$ 鹵烷基；且

其中 **Het** 係定義為：



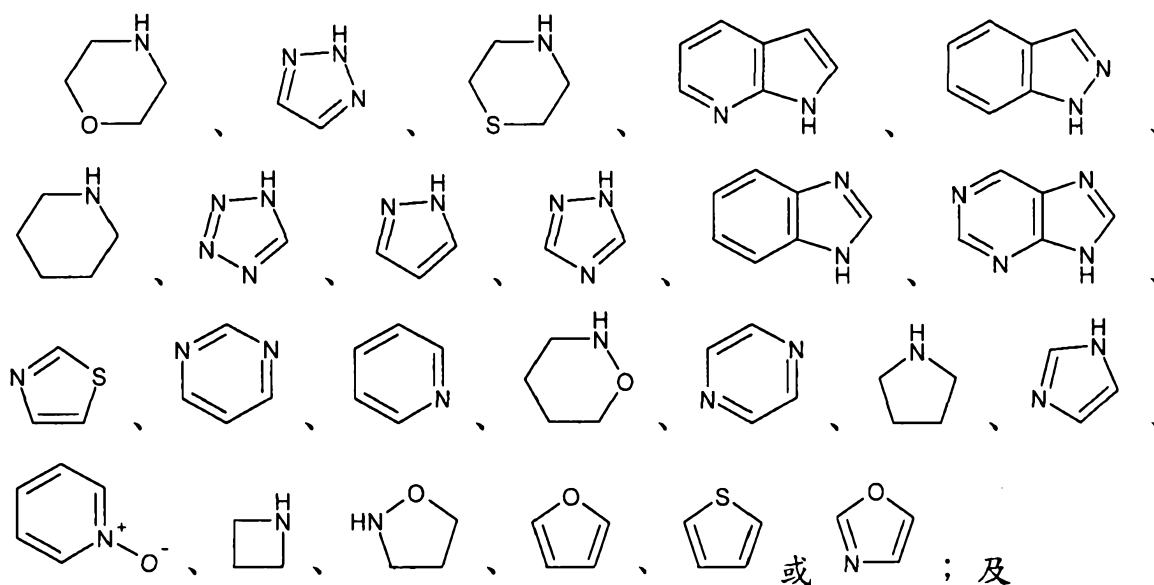
d) **Het**-( $C_{1-6}$ )烷基，

其中 **Het** 視需要經1至2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ 或 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 烷基；及

ii)  $(C_{1-6})$ 烷基-O- $(C_{1-6})$ 烷基；且

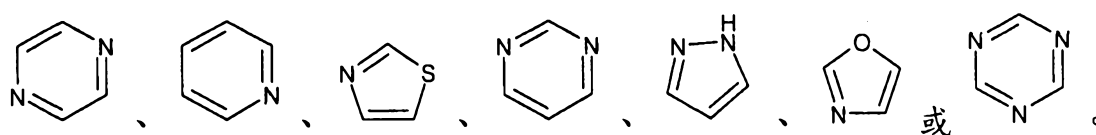
其中 **Het** 係定義為：



e)-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-N(H)R<sup>9</sup>，其中

**R<sup>9</sup>**在各情況下獨立地選自**Het**，其視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C<sub>1-6</sub>)烷基、鹵基、O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>；

且其中 **Het** 係定義為：



**R<sup>20</sup>-E**：在一實施例中，R<sup>20</sup>係選自：

b)  $R^7$ ，其中  $R^7$  係如 **Het** 所定義一樣，其中 **Het** 視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $(\text{C}_{1-6})$ 鹵烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4})$ 烷基；

ii)(C<sub>1-6</sub>)烷基，其視需要經-OH或-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；及

iii) **Het**

c)  $-C(=O)-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$  伸烷基  $-O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$  伸烷基  $-S-R^7$ ，

其中  $R^7$  係如上文所定義；

d) **Het**  $-(C_{1-6})$  烷基，

其中芳基及 **Het** 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、 $-OH$ 、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $-C(=O)-(C_{1-6})$  烷基、 $-SO_2(C_{1-6})$  烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-4})$  烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4}) \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$  烷基、 $-N((C_{1-4}) \text{ 烷基})_2$  或  $-NH-C(=O)(C_{1-4})$  烷基；

ii)  $(C_{1-6})$  烷基，其視需要經  $-OH$  或  $-O-(C_{1-6})$  烷基取代；及

iii) 芳基或 **Het**，其中芳基及 **Het** 各自視需要經鹵基或  $(C_{1-6})$  烷基取代；及

e)  $-(C_{1-6})$  伸烷基  $-N(R^8)R^9$ ，其中

$R^8$  在各情況下獨立地選自  $H$  及  $(C_{1-6})$  烷基；且

$R^9$  在各情況下獨立地選自  $R^7$ 、 $-(C_{3-7})$  環烷基  $-(C_{1-6})$  烷基、 $-C(=O)-R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{10}$  及  $-C(=O)N(H)R^{10}$ ；

其中  $R^7$  係如上文所定義；

其中  $(C_{1-6})$  烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$  烷基及  $-N((C_{1-4}) \text{ 烷基})_2$ ；且

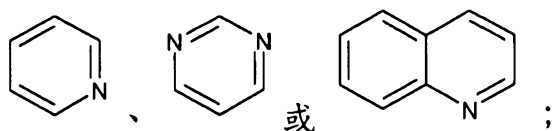
其中  $R^{10}$  在各情況下獨立地選自  $(C_{1-6})$  烷基及 **Het**，其中該 **Het** 視需要經  $(C_{1-6})$  烷基取代。

$R^{20}-F$ ：在一實施例中， $R^{20}$  係選自：

c)-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-O-**Het**、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-S-**Het**；

其中**Het**視需要經1至2個各自獨立地選自-CH<sub>3</sub>之取代基取代；且

其中**Het**係定義為：



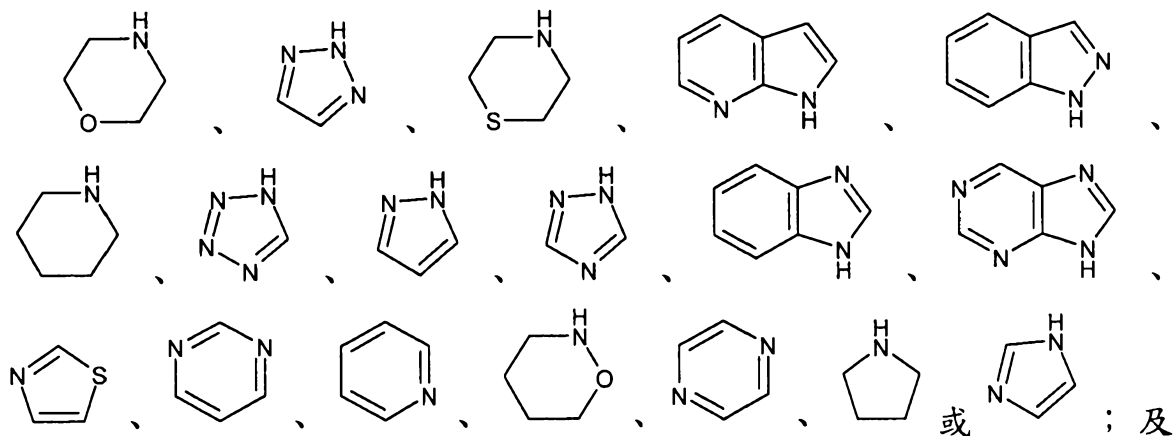
d)**Het**-(C<sub>1-6</sub>)烷基，

其中**Het**視需要經1至2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i)F、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；及

ii)-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；且

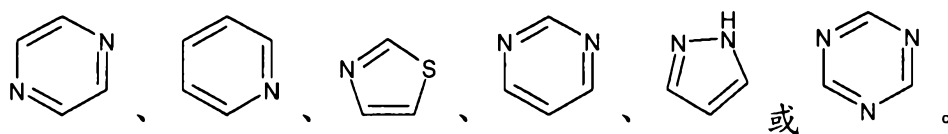
其中**Het**係定義為：



e)-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-N(H)**R**<sup>9</sup>，其中

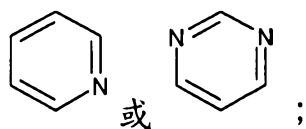
**R**<sup>9</sup>在各情況下獨立地選自**Het**，其視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-CH<sub>3</sub>、Cl、Br及OCH<sub>3</sub>；

且其中**Het**係定義為：



$R^{20}$ -G：在另一實施例中， $R^{20}$ 係選自：

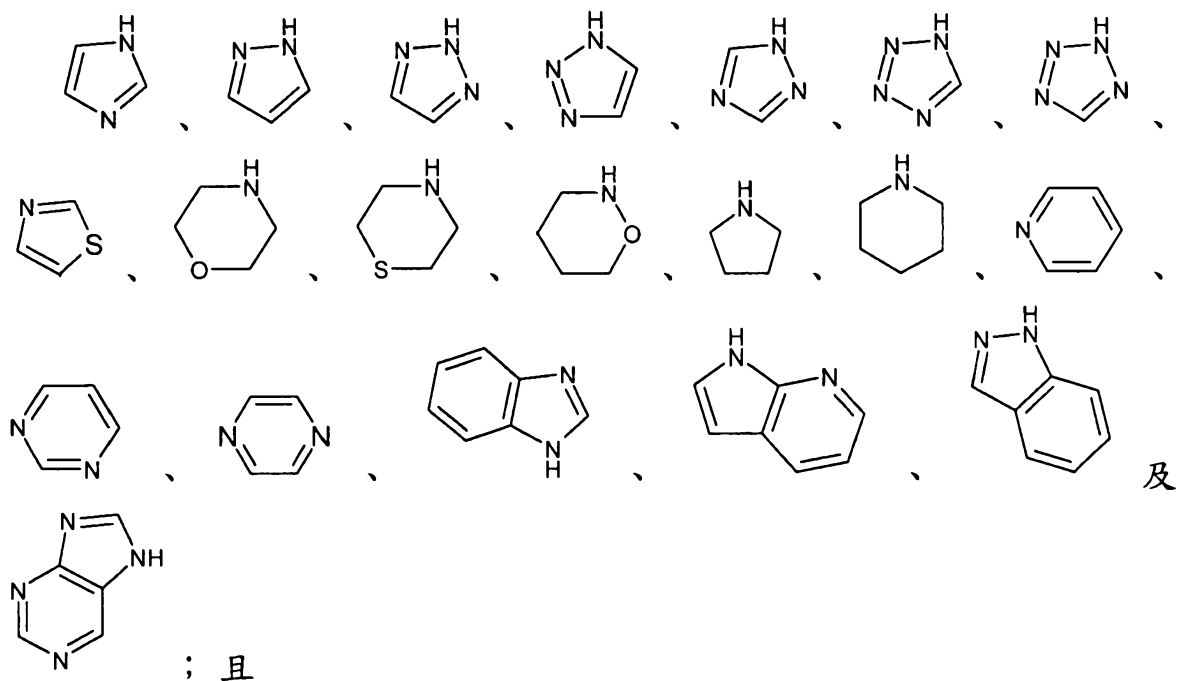
c)-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-O- $R^7$ 、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-S- $R^7$ ，其中 $R^7$ 係定義為：



其中 $R^7$ 視需要經1至2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C<sub>1-6</sub>)烷基；

d)Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基，

其中Het係選自：

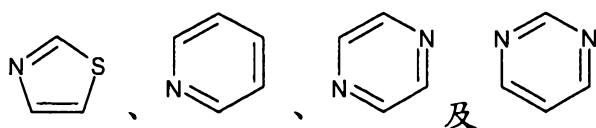


其中Het視需要經1至2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、(C<sub>1-6</sub>)烷基；及

e)-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>，其中

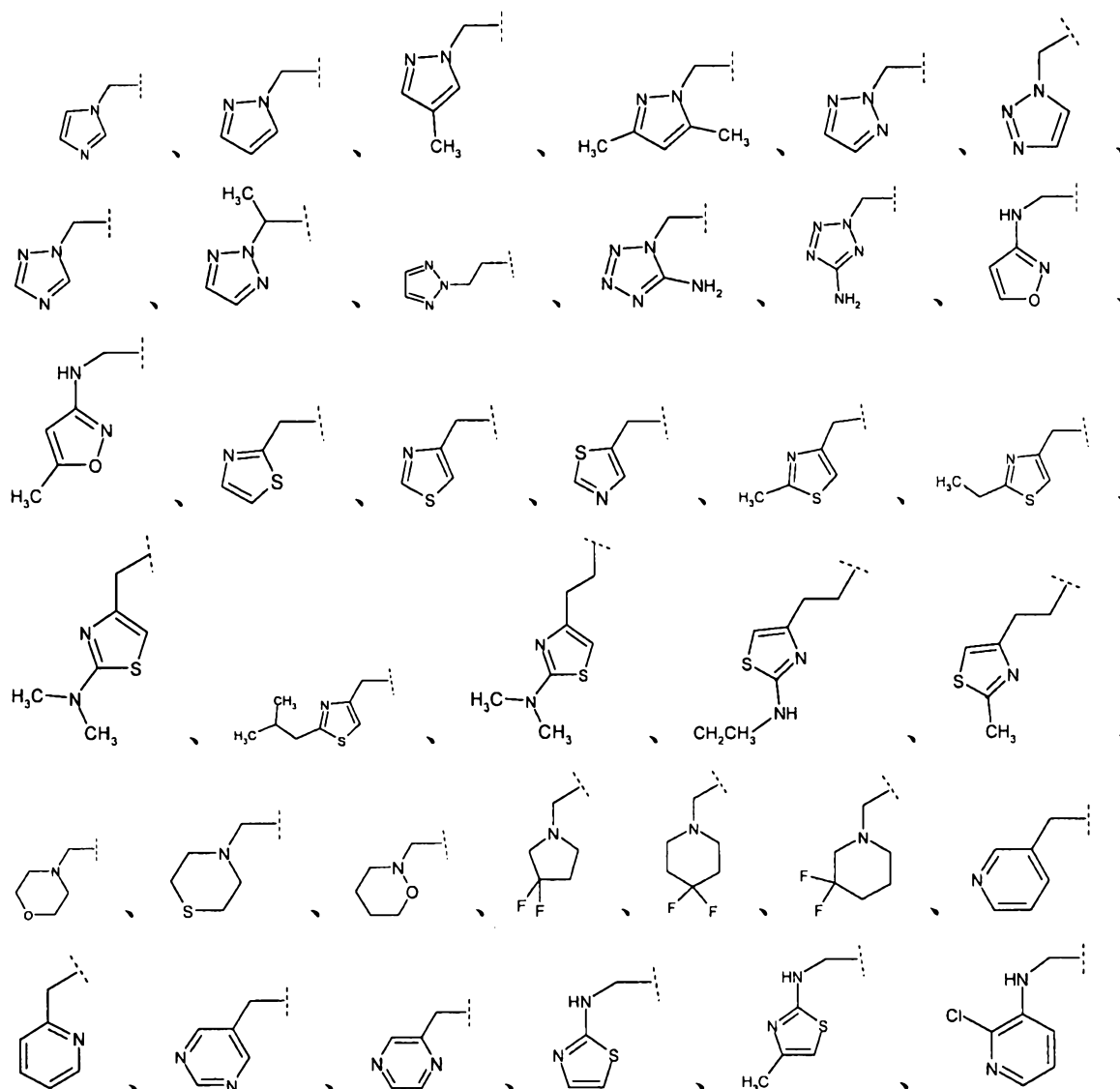
$R^8$ 在各情況下為H；且

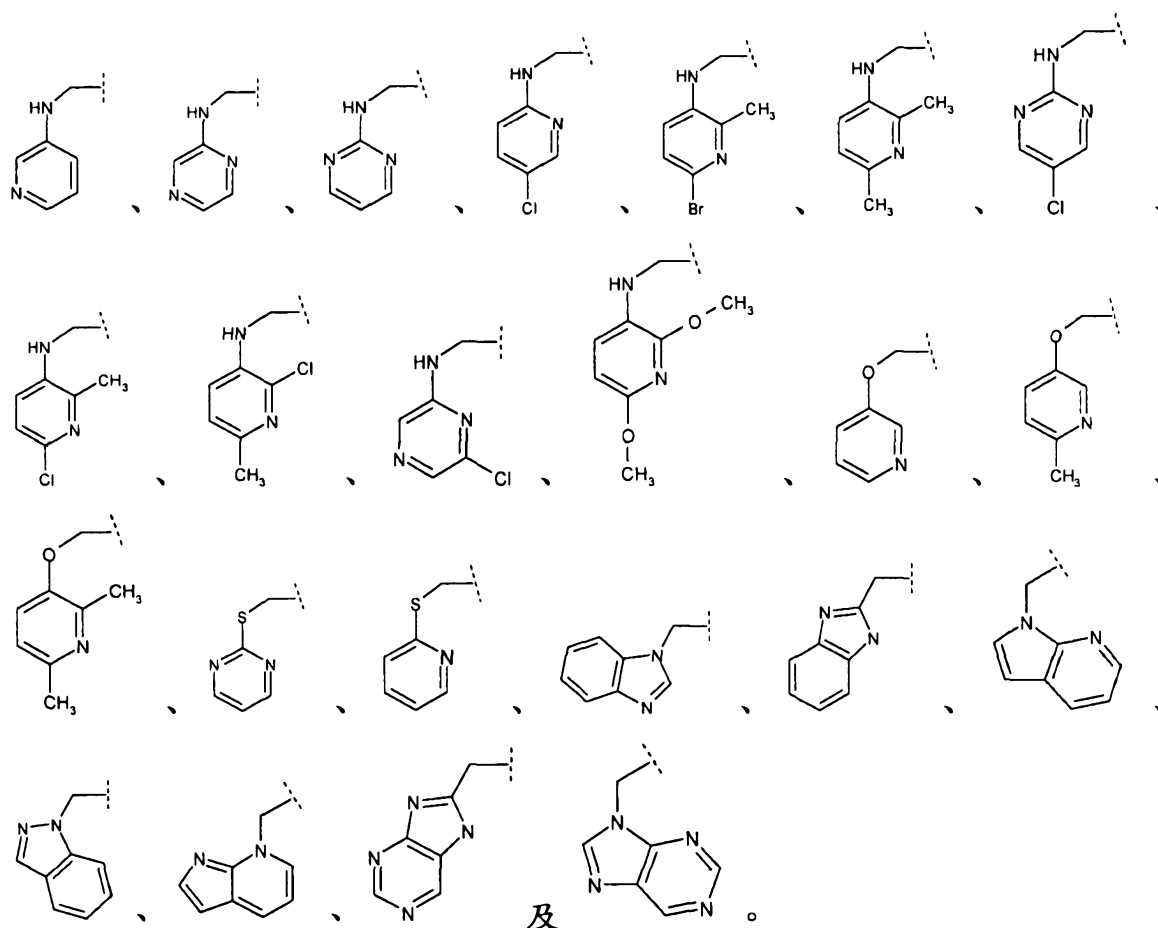
$R^9$  在各情況下獨立地選自：



其中 R<sup>9</sup>視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基及(C<sub>1-4</sub>)烷基。

**R<sup>20</sup>-H**：在另一實施例中，**R<sup>20</sup>**係選自下式之基團：





$R^{20}$ -I: 在一實施例中， $R^{20}$ 係選自：

a) 鹵基；

b)  $R^7$ ，其中  $R^7$  係選自 H、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $(C_{3-7})$  環烷基、芳基及 **Het**；

其中芳基及 **Het** 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、-OH、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、-C(=O)- $(C_{1-6})$  烷基、-SO<sub>2</sub> $(C_{1-6})$  烷基、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH $(C_{1-4})$  烷基、-C(=O)-N $((C_{1-4})$  烷基)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH $(C_{1-4})$  烷基、-N $((C_{1-4})$  烷基)<sub>2</sub> 或 -NH-C(=O) $(C_{1-4})$  烷基；

ii)  $(C_{1-6})$  烷基，其視需要經 -OH 或 -O- $(C_{1-6})$  烷基取代；及

iii) 芳基或 **Het**，其中芳基及 **Het** 各自視需要經鹵基或  $(C_{1-6})$

烷基取代；

c)  $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-O-R^7$ 、 $-O-R^7$ 、 $-S-R^7$ 、 $-SO-R^7$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $S-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $SO-R^7$ 或 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $SO_2-R^7$ ；

其中  $R^7$  係如上文所定義；

d) 芳基- $(C_{1-6})$ 烷基或 **Het**-( $C_{1-6})$ 烷基，

其中芳基及 **Het** 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、 $-OH$ 、 $(C_{1-6})$ 鹵烷基、 $-C(=O)-(C_{1-6})$ 烷基、 $-SO_2(C_{1-6})$ 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ 或 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 烷基；

ii)  $(C_{1-6})$ 烷基，其視需要經  $-OH$  或  $-O-(C_{1-6})$ 烷基取代；及

iii) 芳基或 **Het**，其中芳基及 **Het** 各自視需要經鹵基或  $(C_{1-6})$ 烷基取代；及

e)  $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(=O)-N(R^8)R^9$ 、 $-SO_2-N(R^8)R^9$  或  $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $N(R^8)R^9$ ，其中

$R^8$  在各情況下獨立地選自 H 及  $(C_{1-6})$ 烷基；且

$R^9$  在各情況下獨立地選自  $R^7$ 、 $-(C_{3-7})$ 環烷基- $(C_{1-6})$ 烷基、 $-C(=O)-R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{10}$  及  $-C(=O)N(H)R^{10}$ ；

其中  $R^7$  係如上文所定義；

其中  $(C_{1-6})$ 烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基及  $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ ；且

其中  $R^{10}$  在各情況下獨立地選自  $(C_{1-6})$  烷基及 **Het**，其中該 **Het** 視需要經  $(C_{1-6})$  烷基取代；且

其中  $(C_{1-6})$  烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$  烷基及  $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ 。

$R^{20}$ -J：在一實施例中， $R^{20}$  係選自：

a) 鹵基；

b)  $R^7$ ，其中  $R^7$  係選自  $H$ 、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $(C_{3-7})$  環烷基、芳基及 **Het**；

其中  $(C_{1-6})$  烷基及  $(C_{3-7})$  環烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $-OH$ 、 $-(C_{1-6})$  烷基、鹵基、 $-(C_{1-6})$  鹵烷基、 $(C_{3-7})$  環烷基、 $-O-(C_{1-6})$  烷基、氰基、 $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$  烷基、 $-NH(C_{3-7})$  環烷基、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})(C_{3-7})$  環烷基及  $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ ；

其中芳基及 **Het** 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、氰基、側氧基、硫酮基、亞胺基、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$  烷基、 $-O-(C_{1-6})$  鹵烷基、 $O-(C_{3-7})$  環烷基、 $(C_{3-7})$  環烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $-C(=O)-(C_{1-6})$  烷基、 $-SO_2(C_{1-6})$  烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-4})$  烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{3-7})$  環烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4})\text{烷基})(C_{3-7})$  環烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$  烷基、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-NH(C_{3-7})$  環烷基、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})(C_{3-7})$  環烷基或  $-NH-C(=O)(C_{1-4})$  烷基；

ii)(C<sub>1-6</sub>)烷基，其視需要經-OH、-O-(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基或-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；及

iii)芳基或**Het**，其中芳基及**Het**各自視需要經鹵基、(C<sub>1-6</sub>)烷基或-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；

c)-C(=O)-R<sup>7</sup>、-C(=O)-O-R<sup>7</sup>、-O-R<sup>7</sup>、-S-R<sup>7</sup>、-SO-R<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-R<sup>7</sup>、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-O-R<sup>7</sup>、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-S-R<sup>7</sup>、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-SO-R<sup>7</sup>或-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>；

其中R<sup>7</sup>係如上文所定義；且其中-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、-(C<sub>1-6</sub>)烷基、鹵基、-(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、氰基、COOH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>；

d)芳基-(C<sub>1-6</sub>)烷基或**Het**-(C<sub>1-6</sub>)烷基，

其中芳基及**Het**各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i)鹵基、氰基、側氧基、硫酮基、亞胺基、-OH、-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-O-(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、O-(C<sub>3-7</sub>)環烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、-C(=O)-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-C(=O)-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-C(=O)-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基或-NH-C(=O)(C<sub>1-4</sub>)烷

基；

ii)(C<sub>1-6</sub>)烷基，其視需要經-OH、-O-(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基或-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；及

iii)芳基或Het，其中芳基及Het各自視需要經鹵基、(C<sub>1-6</sub>)烷基或-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；

其中芳基-(C<sub>1-6</sub>)烷基或Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基之-(C<sub>1-6</sub>)烷基部分視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、-(C<sub>1-6</sub>)烷基、鹵基、-(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、氰基、COOH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>；及

e)-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>、-C(=O)-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>或-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>，其中-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、-(C<sub>1-6</sub>)烷基、鹵基、-(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、氰基、COOH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>；

R<sup>8</sup>在各情況下獨立地選自H、(C<sub>1-6</sub>)烷基及(C<sub>3-7</sub>)環烷基；且

R<sup>9</sup>在各情況下獨立地選自R<sup>7</sup>、-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-R<sup>7</sup>、-(C<sub>3-7</sub>)環烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-R<sup>10</sup>、-C(=O)OR<sup>10</sup>及-C(=O)N(H)R<sup>10</sup>；

其中R<sup>7</sup>係如上文所定義；

其中-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下

基團之取代基取代：-OH、-(C<sub>1-6</sub>)烷基、鹵基、-(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、氰基、COOH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>

其中(C<sub>1-6</sub>)烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：COOH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>；且

其中R<sup>10</sup>在各情況下獨立地選自(C<sub>1-6</sub>)烷基及Het，其中該Het視需要經(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；

或R<sup>8</sup>及R<sup>9</sup>連同其所連接之N一起鍵聯形成視需要另外含有1至3個各自獨立地選自N、O及S之雜原子之4至7員雜環，其中各S雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結於一或兩個氧原子以形成基團SO或SO<sub>2</sub>；

其中該雜環視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、鹵基、側氧基、-OH、SH、-O(C<sub>1-6</sub>)烷基、-S(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>)烷基、-N((C<sub>1-6</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-C(=O)(C<sub>1-6</sub>)烷基及-NHC(=O)-(C<sub>1-6</sub>)烷基。

如本文中所述之R<sup>20</sup>之任何及每一個別定義可與如本文中所述之R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>之任何及每一個別定義組合。

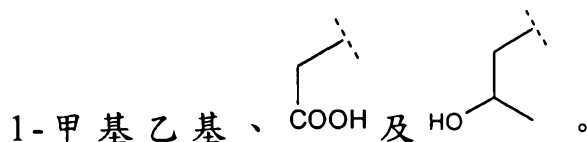
R<sup>5</sup>:

R<sup>5</sup>-A：在一實施例中，R<sup>5</sup>為H或(C<sub>1-6</sub>)烷基，其中(C<sub>1-6</sub>)烷基視需要經1至4個各自獨立地選自以下基團之取代基取

代：-OH、-COOH、-C(=O)-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-NH-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-N((C<sub>1-6</sub>)烷基)<sub>2</sub>及-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)烷基。

**R<sup>5</sup>-B**：在另一實施例中，**R<sup>5</sup>**係選自(C<sub>1-4</sub>)烷基，其中(C<sub>1-4</sub>)烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH及-COOH。

**R<sup>5</sup>-C**：在另一實施例中，**R<sup>5</sup>**係選自甲基、乙基、丙基、



**R<sup>5</sup>-D**：在另一實施例中，**R<sup>5</sup>**為甲基、乙基、丙基或1-甲基乙基。

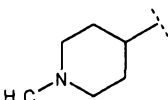
**R<sup>5</sup>-E**：在另一實施例中，**R<sup>5</sup>**為1-甲基乙基。

**R<sup>5</sup>-F**：在一替代實施例中，**R<sup>5</sup>**為**Het**，其視需要經1至4個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C<sub>1-6</sub>)烷基、-OH、-COOH、-C(=O)-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-NH-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-N((C<sub>1-6</sub>)烷基)<sub>2</sub>及-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)烷基。

**R<sup>5</sup>-G**：在另一替代實施例中，**R<sup>5</sup>**為含有1至3個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之5或6員飽和雜環，該雜環視需要經1至4個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C<sub>1-4</sub>)烷基、-C(=O)-(C<sub>1-4</sub>)烷基、-C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub>)烷基、-C(=O)-NH-(C<sub>1-4</sub>)烷基、-C(=O)-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>及-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>)烷基。

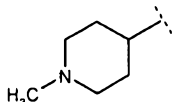
**R<sup>5</sup>-H**：在另一替代實施例中，**R<sup>5</sup>**為含有1或2個各自獨立

地選自 O 及 N 之雜原子之 6 員飽和雜環，該雜環視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$  及  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 。

$\text{R}^5\text{-I}$ ：在另一替代實施例中， $\text{R}^5$  為 。

$\text{R}^5\text{-J}$ ：在另一替代實施例中， $\text{R}^5$  為  $(\text{C}_{1-6})$  烷基或  $(\text{C}_{3-7})$  環烷基。

$\text{R}^5\text{-K}$ ：在另一替代實施例中， $\text{R}^5$  為 1-甲基乙基或環丁基。

$\text{R}^5\text{-L}$ ：在另一替代實施例中， $\text{R}^5$  為 1-甲基乙基、環丁基或 。

$\text{R}^5\text{-M}$ ：在另一替代實施例中， $\text{R}^5$  係選自 H、 $(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $(\text{C}_{3-7})$  環烷基及 **Het**； $(\text{C}_{1-6})$  烷基及 **Het** 各自視需要經 1 至 4 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}((\text{C}_{1-6})\text{烷基})_2$  及  $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6})$  烷基。

$\text{R}^5\text{-N}$ ：在另一替代實施例中， $\text{R}^5$  係選自 H、 $(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $(\text{C}_{3-7})$  環烷基、 $(\text{C}_{3-7})$  環烷基- $(\text{C}_{1-6})$  烷基及 **Het**； $(\text{C}_{1-6})$  烷基及 **Het** 各自視需要經 1 至 4 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}((\text{C}_{1-6})\text{烷基})_2$  及  $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6})$  烷基。

如本文中所述之 $R^5$ 之任何及每一個別定義可與如本文中所述之 $R^2$ 、 $R^{20}$ 及 $R^6$ 之任何及每一個別定義組合。

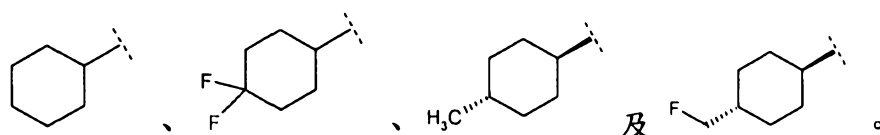
$R^6$ :

$R^6$ -A: 在一實施例中， $R^6$ 係選自 $(C_{5-7})$ 環烷基，該 $(C_{5-7})$ 環烷基視需要經1至5個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{1-6})$ 鹵烷基、-OH、-SH、-O- $(C_{1-4})$ 烷基及-S- $(C_{1-4})$ 烷基。

$R^6$ -B: 在另一實施例中， $R^6$ 為環戊基、環己基或環庚基，該環戊基、環己基及環庚基各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、-OH、 $(C_{1-4})$ 烷基及 $(C_{1-4})$ 鹵烷基。

$R^6$ -C: 在另一實施例中， $R^6$ 為環己基，其視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：氟基、 $(C_{1-4})$ 烷基及 $(C_{1-4})$ 鹵烷基。

$R^6$ -D: 在另一實施例中， $R^6$ 係選自：



$R^6$ -E: 在另一實施例中， $R^6$ 為 。

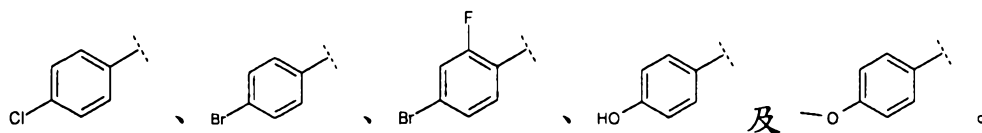
$R^6$ -F: 在替代實施例中， $R^6$ 為芳基，其視需要經1至5個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{1-6})$ 鹵烷基、-OH、-SH、-O- $(C_{1-4})$ 烷基及-S- $(C_{1-4})$ 烷基。

$R^6$ -G: 在另一替代實施例中， $R^6$ 為苯基，其視需要經1

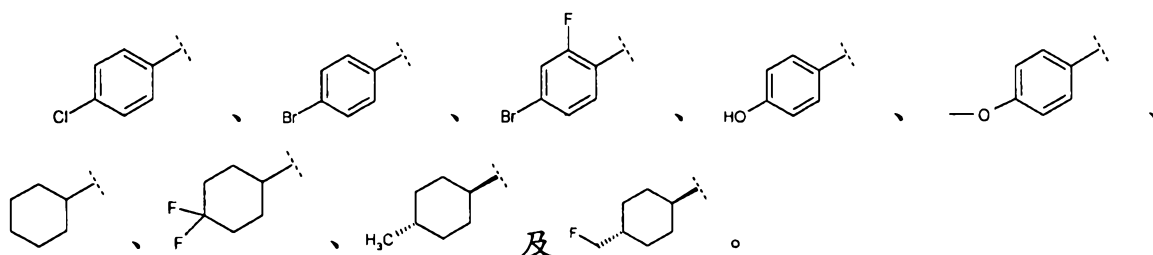
至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、 $(C_{1-4})$ 烷基、 $-OH$ 、 $(C_{1-4})$ 鹵烷基及 $-O-(C_{1-4})$ 烷基。

**R<sup>6</sup>-H**：在另一替代實施例中，**R<sup>6</sup>**為苯基，其視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：F、Cl、Br、 $-OH$ 及 $-O-CH_3$ 。

**R<sup>6</sup>-I**：在另一實施例中，**R<sup>6</sup>**係選自：



**R<sup>6</sup>-J**：在另一實施例中，**R<sup>6</sup>**係選自：



**R<sup>6</sup>-K**：在另一實施例中，**R<sup>6</sup>**係選自 $(C_{5-7})$ 環烷基及芳基；

$(C_{5-7})$ 環烷基及芳基各自視需要經1至5個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{1-6})$ 鹵烷基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O-(C_{1-4})$ 烷基及 $-S-(C_{1-4})$ 烷基。

**R<sup>6</sup>-L**：在另一實施例中，**R<sup>6</sup>**係選自 $(C_{3-7})$ 環烷基及芳基；

$(C_{3-7})$ 環烷基及芳基各自視需要經1至5個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{1-6})$ 鹵烷基、 $(C_{3-7})$ 環烷基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O-(C_{1-4})$ 烷基及 $-S-(C_{1-4})$ 烷基。

如本文中所述之**R<sup>6</sup>**之任何及每一個別定義可與如本文中

所述之  $R^2$ 、 $R^{20}$  及  $R^5$  之任何及每一個別定義組合。

本發明之較佳亞類實施例之實例列於下表中，其中各實施例之各取代基係根據上文所述之定義來定義：

| 實施例  | $R^2$    | $R^{20}$    | $R^5$    | $R^6$    |
|------|----------|-------------|----------|----------|
| E-1  | $R^2$ -A | $R^{20}$ -A | $R^5$ -B | $R^6$ -J |
| E-2  | $R^2$ -A | $R^{20}$ -C | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| E-3  | $R^2$ -A | $R^{20}$ -A | $R^5$ -J | $R^6$ -J |
| E-4  | $R^2$ -A | $R^{20}$ -C | $R^5$ -K | $R^6$ -E |
| E-5  | $R^2$ -A | $R^{20}$ -A | $R^5$ -B | $R^6$ -J |
| E-6  | $R^2$ -A | $R^{20}$ -C | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| E-7  | $R^2$ -A | $R^{20}$ -A | $R^5$ -J | $R^6$ -J |
| E-8  | $R^2$ -B | $R^{20}$ -A | $R^5$ -B | $R^6$ -E |
| E-9  | $R^2$ -B | $R^{20}$ -C | $R^5$ -D | $R^6$ -J |
| E-10 | $R^2$ -B | $R^{20}$ -D | $R^5$ -E | $R^6$ -J |
| E-11 | $R^2$ -B | $R^{20}$ -F | $R^5$ -J | $R^6$ -E |
| E-12 | $R^2$ -B | $R^{20}$ -G | $R^5$ -E | $R^6$ -C |
| E-13 | $R^2$ -B | $R^{20}$ -A | $R^5$ -E | $R^6$ -J |
| E-14 | $R^2$ -C | $R^{20}$ -C | $R^5$ -E | $R^6$ -J |
| E-15 | $R^2$ -C | $R^{20}$ -E | $R^5$ -J | $R^6$ -E |
| E-16 | $R^2$ -C | $R^{20}$ -F | $R^5$ -K | $R^6$ -A |
| E-17 | $R^2$ -C | $R^{20}$ -G | $R^5$ -L | $R^6$ -D |
| E-18 | $R^2$ -C | $R^{20}$ -H | $R^5$ -A | $R^6$ -J |
| E-19 | $R^2$ -C | $R^{20}$ -B | $R^5$ -B | $R^6$ -E |
| E-20 | $R^2$ -C | $R^{20}$ -A | $R^5$ -F | $R^6$ -E |
| E-21 | $R^2$ -C | $R^{20}$ -F | $R^5$ -J | $R^6$ -D |
| E-22 | $R^2$ -C | $R^{20}$ -E | $R^5$ -E | $R^6$ -J |
| E-23 | $R^2$ -C | $R^{20}$ -B | $R^5$ -J | $R^6$ -E |
| E-24 | $R^2$ -D | $R^{20}$ -G | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| E-25 | $R^2$ -K | $R^{20}$ -C | $R^5$ -E | $R^6$ -D |
| E-26 | $R^2$ -K | $R^{20}$ -C | $R^5$ -J | $R^6$ -E |

|             |          |             |          |          |
|-------------|----------|-------------|----------|----------|
| <b>E-27</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -C | $R^5$ -J | $R^6$ -J |
| <b>E-28</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -D | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| <b>E-29</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -D | $R^5$ -J | $R^6$ -J |
| <b>E-30</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -D | $R^5$ -K | $R^6$ -D |
| <b>E-31</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -D | $R^5$ -K | $R^6$ -J |
| <b>E-32</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -E | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| <b>E-33</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -E | $R^5$ -E | $R^6$ -J |
| <b>E-34</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -F | $R^5$ -E | $R^6$ -D |
| <b>E-35</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -F | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| <b>E-36</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -F | $R^5$ -K | $R^6$ -J |
| <b>E-37</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -F | $R^5$ -L | $R^6$ -D |
| <b>E-38</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -G | $R^5$ -E | $R^6$ -D |
| <b>E-39</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -G | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| <b>E-40</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -G | $R^5$ -J | $R^6$ -J |
| <b>E-41</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -G | $R^5$ -J | $R^6$ -D |
| <b>E-42</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -G | $R^5$ -K | $R^6$ -D |
| <b>E-43</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -H | $R^5$ -L | $R^6$ -D |
| <b>E-44</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -H | $R^5$ -L | $R^6$ -D |
| <b>E-45</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -H | $R^5$ -E | $R^6$ -B |
| <b>E-46</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -H | $R^5$ -B | $R^6$ -D |
| <b>E-47</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -H | $R^5$ -K | $R^6$ -E |
| <b>E-48</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -H | $R^5$ -L | $R^6$ -J |
| <b>E-49</b> | $R^2$ -K | $R^{20}$ -H | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| <b>E-50</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -C | $R^5$ -E | $R^6$ -D |
| <b>E-51</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -C | $R^5$ -J | $R^6$ -E |
| <b>E-52</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -C | $R^5$ -J | $R^6$ -J |
| <b>E-53</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -D | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| <b>E-54</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -D | $R^5$ -J | $R^6$ -J |
| <b>E-55</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -D | $R^5$ -K | $R^6$ -D |
| <b>E-56</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -D | $R^5$ -K | $R^6$ -J |
| <b>E-57</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -E | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| <b>E-58</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -E | $R^5$ -E | $R^6$ -J |

|             |          |             |          |          |
|-------------|----------|-------------|----------|----------|
| <b>E-59</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -F | $R^5$ -E | $R^6$ -D |
| <b>E-60</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -F | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| <b>E-61</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -F | $R^5$ -K | $R^6$ -J |
| <b>E-62</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -F | $R^5$ -L | $R^6$ -D |
| <b>E-63</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -G | $R^5$ -E | $R^6$ -D |
| <b>E-64</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -G | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| <b>E-65</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -G | $R^5$ -J | $R^6$ -J |
| <b>E-66</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -G | $R^5$ -J | $R^6$ -D |
| <b>E-67</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -G | $R^5$ -K | $R^6$ -D |
| <b>E-68</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -H | $R^5$ -L | $R^6$ -D |
| <b>E-69</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -H | $R^5$ -L | $R^6$ -D |
| <b>E-70</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -H | $R^5$ -E | $R^6$ -B |
| <b>E-71</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -H | $R^5$ -B | $R^6$ -D |
| <b>E-72</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -H | $R^5$ -K | $R^6$ -E |
| <b>E-73</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -H | $R^5$ -L | $R^6$ -J |
| <b>E-74</b> | $R^2$ -L | $R^{20}$ -H | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| <b>E-75</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -C | $R^5$ -E | $R^6$ -D |
| <b>E-76</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -C | $R^5$ -J | $R^6$ -E |
| <b>E-77</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -C | $R^5$ -J | $R^6$ -J |
| <b>E-78</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -D | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| <b>E-79</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -D | $R^5$ -J | $R^6$ -J |
| <b>E-80</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -D | $R^5$ -K | $R^6$ -D |
| <b>E-81</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -D | $R^5$ -K | $R^6$ -J |
| <b>E-82</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -E | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| <b>E-83</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -E | $R^5$ -E | $R^6$ -J |
| <b>E-84</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -F | $R^5$ -E | $R^6$ -D |
| <b>E-85</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -F | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| <b>E-86</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -F | $R^5$ -K | $R^6$ -J |
| <b>E-87</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -F | $R^5$ -L | $R^6$ -D |
| <b>E-88</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -G | $R^5$ -E | $R^6$ -D |
| <b>E-89</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -G | $R^5$ -E | $R^6$ -E |
| <b>E-90</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -G | $R^5$ -J | $R^6$ -J |

|              |          |             |           |          |
|--------------|----------|-------------|-----------|----------|
| <b>E-91</b>  | $R^2$ -M | $R^{20}$ -G | $R^5$ -J  | $R^6$ -D |
| <b>E-92</b>  | $R^2$ -M | $R^{20}$ -G | $R^5$ -K  | $R^6$ -D |
| <b>E-93</b>  | $R^2$ -M | $R^{20}$ -H | $R^5$ -L  | $R^6$ -D |
| <b>E-94</b>  | $R^2$ -M | $R^{20}$ -H | $R^5$ -L  | $R^6$ -D |
| <b>E-95</b>  | $R^2$ -M | $R^{20}$ -H | $R^5$ -E  | $R^6$ -B |
| <b>E-96</b>  | $R^2$ -M | $R^{20}$ -H | $R^5$ -BJ | $R^6$ -D |
| <b>E-97</b>  | $R^2$ -M | $R^{20}$ -H | $R^5$ -K  | $R^6$ -E |
| <b>E-98</b>  | $R^2$ -M | $R^{20}$ -H | $R^5$ -L  | $R^6$ -J |
| <b>E-99</b>  | $R^2$ -M | $R^{20}$ -H | $R^5$ -E  | $R^6$ -E |
| <b>E-100</b> | $R^2$ -D | $R^{20}$ -C | $R^5$ -K  | $R^6$ -E |
| <b>E-101</b> | $R^2$ -D | $R^{20}$ -A | $R^5$ -B  | $R^6$ -J |
| <b>E-102</b> | $R^2$ -D | $R^{20}$ -C | $R^5$ -E  | $R^6$ -E |
| <b>E-103</b> | $R^2$ -D | $R^{20}$ -A | $R^5$ -J  | $R^6$ -J |
| <b>E-104</b> | $R^2$ -J | $R^{20}$ -A | $R^5$ -B  | $R^6$ -E |
| <b>E-105</b> | $R^2$ -J | $R^{20}$ -C | $R^5$ -D  | $R^6$ -J |
| <b>E-106</b> | $R^2$ -J | $R^{20}$ -D | $R^5$ -E  | $R^6$ -J |
| <b>E-107</b> | $R^2$ -J | $R^{20}$ -F | $R^5$ -J  | $R^6$ -E |
| <b>E-108</b> | $R^2$ -J | $R^{20}$ -G | $R^5$ -E  | $R^6$ -C |
| <b>E-109</b> | $R^2$ -J | $R^{20}$ -A | $R^5$ -E  | $R^6$ -J |
| <b>E-110</b> | $R^2$ -F | $R^{20}$ -C | $R^5$ -E  | $R^6$ -J |
| <b>E-111</b> | $R^2$ -F | $R^{20}$ -E | $R^5$ -J  | $R^6$ -E |
| <b>E-112</b> | $R^2$ -F | $R^{20}$ -F | $R^5$ -K  | $R^6$ -A |
| <b>E-113</b> | $R^2$ -F | $R^{20}$ -G | $R^5$ -L  | $R^6$ -D |
| <b>E-114</b> | $R^2$ -F | $R^{20}$ -H | $R^5$ -A  | $R^6$ -J |
| <b>E-115</b> | $R^2$ -F | $R^{20}$ -B | $R^5$ -B  | $R^6$ -E |
| <b>E-116</b> | $R^2$ -F | $R^{20}$ -A | $R^5$ -F  | $R^6$ -E |
| <b>E-117</b> | $R^2$ -F | $R^{20}$ -F | $R^5$ -J  | $R^6$ -D |
| <b>E-118</b> | $R^2$ -F | $R^{20}$ -E | $R^5$ -E  | $R^6$ -J |
| <b>E-119</b> | $R^2$ -H | $R^{20}$ -C | $R^5$ -E  | $R^6$ -J |
| <b>E-120</b> | $R^2$ -H | $R^{20}$ -E | $R^5$ -J  | $R^6$ -E |
| <b>E-121</b> | $R^2$ -H | $R^{20}$ -F | $R^5$ -K  | $R^6$ -A |
| <b>E-122</b> | $R^2$ -H | $R^{20}$ -G | $R^5$ -L  | $R^6$ -D |

|              |          |             |          |          |
|--------------|----------|-------------|----------|----------|
| <b>E-123</b> | $R^2$ -H | $R^{20}$ -H | $R^5$ -A | $R^6$ -J |
| <b>E-124</b> | $R^2$ -H | $R^{20}$ -B | $R^5$ -B | $R^6$ -E |
| <b>E-125</b> | $R^2$ -H | $R^{20}$ -A | $R^5$ -F | $R^6$ -E |
| <b>E-126</b> | $R^2$ -H | $R^{20}$ -F | $R^5$ -J | $R^6$ -D |
| <b>E-127</b> | $R^2$ -H | $R^{20}$ -E | $R^5$ -E | $R^6$ -J |
| <b>E-128</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -A | $R^5$ -A | $R^6$ -A |
| <b>E-129</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -B | $R^5$ -B | $R^6$ -B |
| <b>E-130</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -B | $R^5$ -C | $R^6$ -C |
| <b>E-131</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -C | $R^5$ -D | $R^6$ -F |
| <b>E-132</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -C | $R^5$ -F | $R^6$ -G |
| <b>E-133</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -D | $R^5$ -G | $R^6$ -B |
| <b>E-134</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -D | $R^5$ -H | $R^6$ -A |
| <b>E-135</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -E | $R^5$ -I | $R^6$ -C |
| <b>E-136</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -E | $R^5$ -J | $R^6$ -G |
| <b>E-137</b> | $R^2$ -M | $R^{20}$ -F | $R^5$ -E | $R^6$ -H |
| <b>E-138</b> | $R^2$ -E | $R^{20}$ -G | $R^5$ -C | $R^6$ -I |
| <b>E-139</b> | $R^2$ -E | $R^{20}$ -E | $R^5$ -E | $R^6$ -J |
| <b>E-140</b> | $R^2$ -E | $R^{20}$ -A | $R^5$ -A | $R^6$ -A |
| <b>E-141</b> | $R^2$ -E | $R^{20}$ -B | $R^5$ -B | $R^6$ -B |
| <b>E-142</b> | $R^2$ -E | $R^{20}$ -B | $R^5$ -C | $R^6$ -C |
| <b>E-143</b> | $R^2$ -G | $R^{20}$ -B | $R^5$ -B | $R^6$ -E |
| <b>E-144</b> | $R^2$ -G | $R^{20}$ -A | $R^5$ -F | $R^6$ -E |
| <b>E-145</b> | $R^2$ -G | $R^{20}$ -F | $R^5$ -J | $R^6$ -D |
| <b>E-146</b> | $R^2$ -G | $R^{20}$ -E | $R^5$ -E | $R^6$ -J |
| <b>E-147</b> | $R^2$ -G | $R^{20}$ -A | $R^5$ -A | $R^6$ -A |
| <b>E-148</b> | $R^2$ -G | $R^{20}$ -G | $R^5$ -M | $R^6$ -I |
| <b>E-149</b> | $R^2$ -G | $R^{20}$ -B | $R^5$ -L | $R^6$ -F |
| <b>E-150</b> | $R^2$ -G | $R^{20}$ -C | $R^5$ -J | $R^6$ -F |

本發明之另一較佳實施例為式(I)化合物，其中：

$R^2$ 為芳基或 **Het**，其視需要經  $R^{20}$ 取代，其中  $R^{20}$ 為1至5

個各自獨立地選自以下基團之取代基：

a) 鹵基；

b)  $R^7$ ，其中  $R^7$  係選自 H、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $(C_{3-7})$  環烷基、芳基及 Het；

其中芳基及 Het 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、-OH、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $-C(=O)-(C_{1-6})$  烷基、 $-SO_2(C_{1-6})$  烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-4})$  烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4}) \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$  烷基、 $-N((C_{1-4}) \text{ 烷基})_2$  或  $-NH-C(=O)(C_{1-4})$  烷基；

ii)  $(C_{1-6})$  烷基，其視需要經 -OH 或  $-O-(C_{1-6})$  烷基取代；及

iii) 芳基或 Het，其中芳基及 Het 各自視需要經鹵基或  $(C_{1-6})$  烷基取代；

c)  $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-O-R^7$ 、 $-O-R^7$ 、 $-S-R^7$ 、 $-SO-R^7$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$  伸烷基  $-O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$  伸烷基  $-S-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$  伸烷基  $-SO-R^7$  或  $-(C_{1-6})$  伸烷基  $-SO_2-R^7$ ；

其中  $R^7$  係如上文所定義；

d) 芳基  $-(C_{1-6})$  烷基或 Het  $-(C_{1-6})$  烷基，

其中芳基及 Het 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、-OH、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $-C(=O)-(C_{1-6})$  烷基、 $-SO_2(C_{1-6})$  烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-4})$  烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4}) \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$  烷基、 $-N((C_{1-4}) \text{ 烷基})_2$  或  $-NH-C(=O)(C_{1-4})$  烷基；

ii)(C<sub>1-6</sub>)烷基，其視需要經-OH或-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；及  
 iii)芳基或Het，其中芳基及Het各自視需要經鹵基或(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；及

e)-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>、-C(=O)-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>或-(C<sub>1-6</sub>)仲烷基-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>，其中

R<sup>8</sup>在各情況下獨立地選自H及(C<sub>1-6</sub>)烷基；且

R<sup>9</sup>在各情況下獨立地選自R<sup>7</sup>、-(C<sub>3-7</sub>)環烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-R<sup>10</sup>、-C(=O)OR<sup>10</sup>及-C(=O)N(H)R<sup>10</sup>；

其中R<sup>7</sup>係如上文所定義；

其中(C<sub>1-6</sub>)烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：COOH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>；且

其中R<sup>10</sup>在各情況下獨立地選自(C<sub>1-6</sub>)烷基及Het，其中該Het視需要經(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；且

其中(C<sub>1-6</sub>)烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：COOH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>；且

R<sup>5</sup>係選自H、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基及Het；(C<sub>1-6</sub>)烷基及Het各自視需要經1至4個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C<sub>1-6</sub>)烷基、-OH、-COOH、-C(=O)-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-NH-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-N((C<sub>1-6</sub>)烷基)<sub>2</sub>及-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)烷基；且

R<sup>6</sup>係選自(C<sub>5-7</sub>)環烷基及芳基；

(C<sub>5-7</sub>)環烷基及芳基各自視需要經1至5個各自獨立地選

自以下基團之取代基取代：鹵基、 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{1-6})$ 鹵烷基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O-(C_{1-4})$ 烷基及 $-S-(C_{1-4})$ 烷基；

其中 **Het** 為具有 1 至 4 個各自獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子之 4 至 7 員飽和、不飽和或芳族雜環，或在可能時具有 1 至 5 個各自獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子之 7 至 14 員飽和、不飽和或芳族雜多環；

或其鹽或酯。

本發明之最佳化合物之實例為下表 1、2 及 3 中所列之各個單一化合物。

一般而言，除非在化合物名稱或結構中明確指定特定立體化學或異構形式，否則涵蓋所有互變異構及異構形式及其混合物，例如個別幾何異構體、立體異構體、滯轉異構體、對映異構體、非對映異構體、外消旋物、立體異構體之外消旋或非外消旋混合物、非對映異構體之混合物或化學結構或化合物之任何上述形式之混合物。

此項技術中熟知化合物之生物學及藥理學活性對化合物之立體化學敏感。因此，舉例而言，對映異構體常常顯示明顯不同之生物活性，包括藥物動力學性質(包括新陳代謝、蛋白質結合及其類似物)及藥理學性質(包括所顯示活性之類型、活性程度、毒性及其類似物)之差異。因此，熟習此項技術者應瞭解，一種對映異構體當相對於另一種對映異構體富集時或當與另一對映異構體分離時，可能更具活性或可能顯示有益效應。另外，熟習此項技術者將自本揭示案及此項技術中之知識知道如何分離、富集或選擇

性製備本發明之化合物之對映異構體。

例如對映異構體及非對映異構體之純立體異構體或具有所要對映異構過量(ee)或對映異構純度之混合物之製備藉由熟習此項技術者所知之(a)分離或拆分對映異構體，或(b)對映異構選擇性合成或其組合的許多方法中之一或多種方法來完成。該等拆分方法通常依賴於對掌性識別且包括(例如)使用對掌性固定相之層析法、對映異構選擇性主體-客體複合、使用對掌性助劑之拆分或合成、對映異構選擇性合成、酶促及非酶促動力學拆分或自發對映異構選擇性結晶。該等方法通常揭示於Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (第2版)，G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000；T.E. Beesley及R.P.W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999；及Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc., 2000中，該等文獻以引用之方式併入本文。另外，同樣熟知用於定量對映異構過量或純度之方法，例如GC、HPLC、CE或NMR及絕對組態及構形之指定，例如CD、ORD、X射線結晶學或NMR。

本發明之化合物為C型肝炎病毒NS5B RNA依賴性RNA聚合酶之抑制劑且因此可用以抑制C型肝炎病毒RNA複製。

本發明之化合物亦可用作實驗室試劑或研究試劑。舉例而言，本發明之化合物可用作驗證檢定之陽性對照，該等檢定包括(但不限於)基於代用細胞之檢定及活體外或活體

內病毒複製檢定。

本發明之化合物亦可用作探針以研究C型肝炎病毒NS5B聚合酶，包括(但不限於)聚合酶之作用機制、在各種條件下因聚合酶而經歷之構形改變及與結合聚合酶或以其他方式與聚合酶相互作用之實體的相互作用。

用作探針之本發明之化合物可經允許直接或間接識別該化合物以使其可被偵測、量測及定量之標籤來標記。所涵蓋的供本發明之化合物使用之標籤包括(但不限於)螢光標籤、化學發光標籤、比色標籤、酶促標記、放射性同位素、親和力標記及光反應性基團。

用作探針之本發明之化合物亦可經親和力標記物標記，該親和力標記物對受體之強親和力可用以自溶液提取配位體所連接之實體。親和力標記物包括(但不限於)生物素或其衍生物、組胺酸多肽、聚精胺酸、葡聚糖部分或可由特異性抗體識別之指定抗原決定基。

另外，用作探針之本發明之化合物可經光反應性基團標記，該光反應性基團經光活化之後由惰性基團轉變成反應性物質，諸如自由基。光反應性基團包括(但不限於)諸如二苯甲酮及疊氮基之光親和力標籤。

另外，本發明之化合物可用以治療或預防物質之病毒污染且因此降低接觸該等物質(例如血液、組織、外科儀器及衣服、實驗室儀器及衣服，及血液收集設備及材料)之實驗室人員或醫務人員或患者之病毒感染之風險。

**醫藥組合物**

本發明之化合物可作為醫藥組合物投與需要治療C型肝炎病毒感染之哺乳動物，該醫藥組合物包含治療有效量之本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯；及一或多種慣用無毒醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。組合物之特定調配係由化合物之溶解度及化學性質、所選投藥途徑及標準醫藥實踐確定。本發明之醫藥組合物可經口或全身投與。

對經口投藥而言，化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯可調配成任何經口可接受之劑型，包括(但不限於)水性懸浮液及溶液、膠囊、粉末、糖漿、酏劑或錠劑。對全身性投藥，包括(但不限於)藉由皮下、皮內、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內及病灶內注射或輸液技術之投藥而言，較佳使用化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯於醫藥學上可接受之無菌水性媒劑中的溶液。

醫藥學上可接受之載劑、佐劑、媒劑、賦形劑及添加劑以及調配用於各種投藥模式之醫藥組合物之方法為熟習此項技術者所熟知且描述於醫藥文章中，諸如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第21版，Lippincott Williams & Wilkins, 2005；及 L.V. Allen, N.G. Popovich 及 H.C. Ansel, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第8版，Lippincott Williams & Wilkins, 2004，其以引用之方式併入本文。

所投與之劑量將視已知因素而變化，該等因素包括(但不限於)所用特定化合物之活性及藥效特徵及其投藥模

式、時間及途徑；接受者之年齡、飲食、性別、體重及一般健康狀態；症狀之性質及程度；感染之嚴重性及時程；並行治療之種類；治療頻率；所要作用；及治療醫師之判斷。一般而言，化合物最理想地以將通常提供抗病毒有效結果而不引起任何有害或不利副作用之劑量含量來投與。

可預期活性成分之每日劑量為每公斤體重約0.01至約200毫克，較佳劑量為約0.1至約50 mg/kg。通常，本發明之醫藥組合物將每天投與約1至約5次或者，以連續輸液方式投與。該投藥可用作慢性或急性療法。可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療主體及特定投藥模式而變化。典型製劑將含有約5%至約95%活性化合物(w/w)。較佳地，該等製劑含有約20%至約80%活性化合物。

### 組合療法

涵蓋本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯與至少一種額外抗病毒劑共同投與的組合療法。額外藥劑可與本發明之化合物組合以產生單一劑型。或者，該等額外藥劑可作為多個劑型之一部分，供同時或依序獨立投與。

當本發明之醫藥組合物包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯及一或多種額外抗病毒劑之組合時，所含化合物及額外藥劑劑量應為單一療法方案中通常所投與之劑量之約10至100%之間且更佳約10與80%之間。在本發明之化合物與額外抗病毒劑之間的協同相互作用狀況下，組合中之任何或所有活性劑之劑量可比單一療法方案中通

常所投與之劑量小。

涵蓋適用於該組合療法之抗病毒劑包括有效抑制病毒在哺乳動物體內形成及/或複製之藥劑(化合物或生物劑)，包括(但不限於)干擾病毒在哺乳動物體內形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的藥劑。該等藥劑可選自另一抗HCV劑；HIV抑制劑；HAV抑制劑；及HBV抑制劑。

其他抗HCV劑包括有效用於減少或預防C型肝炎相關症狀或疾病之進程之彼等藥劑。該等藥劑包括(但不限於)免疫調節劑、HCV NS3蛋白酶之抑制劑、HCV聚合酶之其他抑制劑、HCV生命週期中之另一標靶之抑制劑及其他抗HCV劑，包括(但不限於)病毒唑、金剛胺、左旋韋林(levovirin)及偉拉咪定(viramidine)。

免疫調節劑包括有效增強或強化哺乳動物之免疫系統反應之彼等藥劑(化合物或生物劑)。免疫調節劑包括(但不限於)肌苷單磷酸脫氫酶抑制劑，諸如 VX-497(美瑞美潑地(merimepodib)，Vertex Pharmaceuticals)、I類干擾素、II類干擾素、一致干擾素、脫唾液酸干擾素、聚乙二醇化干擾素，及結合干擾素，包括(但不限於)與包括(但不限於)人白蛋白之其他蛋白質結合之干擾素。I類干擾素為全部結合I型受體之干擾素群，包括天然及合成產生之I類干擾素，而II類干擾素全部結合II型受體。I類干擾素之實例包括(但不限於) $\alpha$ -干擾素、 $\beta$ -干擾素、 $\delta$ -干擾素、 $\omega$ -干擾素及 $\tau$ -干擾素，而II類干擾素之實例包括(但不限於) $\gamma$ -干擾素。

HCV NS3蛋白酶之抑制劑包括有效抑制HCV NS3蛋白酶在哺乳動物體內之功能之藥劑(化合物或生物劑)。HCV NS3蛋白酶之抑制劑包括(但不限於)WO 99/07733、WO 99/07734、WO 00/09558、WO 00/09543、WO 00/59929、WO 03/064416、WO 03/064455、WO 03/064456、WO 2004/030670、WO 2004/037855、WO 2004/039833、WO 2004/101602、WO 2004/101605、WO 2004/103996、WO 2005/028501、WO 2005/070955、WO 2006/000085(全部屬於Boehringer Ingelheim)、WO 02/060926、WO 03/053349、WO 03/099274、WO 03/099316、WO 2004/032827、WO 2004/043339、WO 2004/094452、WO 2005/046712、WO 2005/051410、WO 2005/054430(全部屬於BMS)、WO 2004/072243、WO 2004/093798、WO 2004/113365、WO 2005/010029(全部屬於Enanta)、WO 2005/037214(Intermune)、WO 01/77113、WO 01/81325、WO 02/08187、WO 02/08198、WO 02/08244、WO 02/08256、WO 02/48172、WO 03/062228、WO 03/062265、WO 2005/021584、WO 2005/030796、WO 2005/058821、WO 2005/051980、WO 2005/085197、WO 2005/085242、WO 2005/085275、WO 2005/087721、WO 2005/087725、WO 2005/087730、WO 2005/087731、WO 2005/107745及WO 2005/113581(全部屬於Schering)、WO 2006/119061、WO 2007/016441、WO 2007/015855、WO 2007/015787(全

部屬於Merck)中所述之彼等化合物；及候選VX-950、ITMN-191及SCH-503034。

HCV聚合酶之抑制劑包括有效抑制HCV聚合酶之功能之藥劑(化合物或生物劑)。該等抑制劑包括(但不限於)HCV NS5B聚合酶之非核苷及核苷抑制劑。HCV聚合酶之抑制劑之實例包括(但不限於)WO 02/04425、WO 03/007945、WO 03/010140、WO 03/010141、WO 2004/064925、WO 2004/065367、WO 2005/080388、WO 2006/007693、WO 2007/019674、WO 2007/087717(全部屬於Boehringer Ingelheim)、WO 01/47883(Japan Tobacco)、WO 03/000254(Japan Tobacco)、WO 03/026587(BMS)、WO 2004/087714(IRBM)、WO 2005/012288(Genelabs)、WO 2005/014543(Japan Tobacco)、WO 2005/049622(Japan Tobacco)、WO 2005/121132(Shionogi)、WO 2005/080399(Japan Tobacco)、WO 2006/052013(Japan Tobacco)、WO 2006/119646(Virochem Pharma)、WO 2007/039146(SmithKline Beecham)、WO 2005/021568(Biota)、WO 2006/094347(Biota)中所述之彼等化合物及候選HCV 796(ViroPharma/Wyeth)、R-1626、R-7128及R-1656(Roche)、VCH-759(Virochem)、NM 283(Idenix/Novartis)、GSK625433(GSK)、GS9190(Gilead)、MK-608(Merck)及PF868554(Pfizer)。

HCV生命週期中之另一標靶之抑制劑包括並非藉由抑制HCV NS3蛋白酶或HCV聚合酶之功能而有效抑制HCV形成

及/或複製之藥劑(化合物或生物劑)。該等藥劑可干擾HCV形成及/或複製所必需之宿主或HCV病毒機制。HCV生命週期中之另一標靶之抑制劑包括(但不限於)侵入抑制劑，抑制選自解螺旋酶、NS2/3蛋白酶及內部核糖體進入位點(IRES)之標靶之藥劑及干擾包括(但不限於)NS5A蛋白及NS4B蛋白之其他病毒標靶之功能的藥劑。

患者可能經C型肝炎病毒及一或多種其他病毒共同感染，該等其他病毒包括(但不限於)人類免疫缺陷性病毒(HIV)、肝炎A病毒(HAV)及肝炎B病毒(HBV)。因此，亦涵蓋藉由共同投與本發明之化合物與HIV抑制劑、HAV抑制劑及HBV抑制劑中之至少一者來治療該等共同感染之組合療法。

HIV抑制劑包括有效抑制HIV形成及/或複製之藥劑(化合物或生物劑)。其包括(但不限於)干擾HIV在哺乳動物體內形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的藥劑。HIV抑制劑包括(但不限於)：

- NRTI(核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑；包括(但不限於)齊多夫定(zidovudine)、去羥基苷(didanosine)、紮西他濱(zalcitabine)、司他夫定(stavudine)、拉米夫定(lamivudine)、恩曲他賓(emtricitabine)、阿巴卡韋(abacavir)及替諾福弗(tenofovir))；
- NNRTI(非核苷逆轉錄酶抑制劑；包括(但不限於)奈韋拉平(nevirapine)、地拉韋啉(delavirdine)、依法韋侖(efavirenz)、卡帕韋林(capravirine)、伊他韋林

(etravirine)、利匹韋林(rilpivirine)及BILR 355)；

- 蛋白酶抑制劑(包括(但不限於)利托那韋(ritonavir)、替拉那韋(tipranavir)、沙喹那韋(saquinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、茆地那韋(indinavir)、安普那韋(amprenavir)、福沙那韋(fosamprenavir)、阿紮那韋(atazanavir)、洛匹那韋(lopinavir)、VX-385及TMC-114)；
- 侵入抑制劑包括(但不限於)CCR5拮抗劑(包括(但不限於)瑪拉韋洛(maraviroc)(UK-427,857)及TAK-652)，CXCR4拮抗劑(包括(但不限於)AMD-11070)，融合抑制劑(包括(但不限於)恩夫韋地(enfuvirtide)(T-20))及其他(包括(但不限於)BMS-488043)；
- 整合酶抑制劑(包括(但不限於)MK-0518、c-1605、BMS-538158及GS 9137)；
- TAT抑制劑；
- 成熟抑制劑(包括(但不限於)PA-457)；及
- 免疫調節劑(包括(但不限於)左旋咪唑(levamisole))。

HAV抑制劑包括有效抑制HAV形成及/或複製之藥劑(化合物或生物劑)。其包括(但不限於)干擾HAV在哺乳動物體內形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的藥劑。HAV抑制劑包括(但不限於)肝炎A疫苗。

HBV抑制劑包括有效抑制HBV在哺乳動物體內形成及/或複製之藥劑(化合物或生物劑)。其包括(但不限於)干擾HBV在哺乳動物體內形成及/或複製所必需之宿主或病毒

機制的藥劑。HBV抑制劑包括(但不限於)抑制HBV病毒DNA聚合酶及HBV疫苗之藥劑。

因此，根據一實施例，本發明之醫藥組合物另外包含治療有效量之一或多種抗病毒劑。

另一實施例提供本發明之醫藥組合物，其中一或多種抗病毒劑包含至少一種其他抗HCV劑。

根據本發明之醫藥組合物之一更特定實施例，至少一種其他抗HCV藥劑包含至少一種免疫調節劑。

根據本發明之醫藥組合物之另一更特定實施例，至少一種其他抗HCV藥劑包含至少一種HCV聚合酶之其他抑制劑。

根據本發明之醫藥組合物之另一更特定實施例，至少一種其他抗HCV藥劑包含至少一種HCV NS3蛋白酶之抑制劑。

根據本發明之醫藥組合物之另一更特定實施例，至少一種其他抗HCV藥劑包含至少一種HCV生命週期中之另一標靶之抑制劑。

### 實例

本發明之其他特徵經由以下非限制性實例將變得明顯，該等非限制性實例舉例說明本發明之原理。如熟習此項技術者所熟知，反應係在必要時保護反應組分避免空氣或水份之惰性蒙氣(包括(但不限於)氮氣或氫氣)中執行。溫度係以攝氏溫度(°C)給出。除非另外說明，否則溶液百分比及比率表示體積與體積關係。急驟層析係根據W.C. Still等

人, J. Org. Chem., (1978), 43, 2923之程序, 在矽膠( $\text{SiO}_2$ )上進行。質譜分析係使用電噴霧質譜分析來記錄。combiflash純化係使用Isco Combiflash(管柱濾筒 $\text{SiO}_2$ )來執行。製備HPLC係在標準條件下, 使用SunFire™ Prep C18 OBD 5  $\mu\text{M}$ 逆相管柱, 19×50 mm及使用0.1% TFA/乙腈及0.1% TFA/水作為溶劑之線性梯度(20至98%)來進行。適用時, 將化合物分離為TFA鹽。分析HPLC係在標準條件下, 使用Combiscreen™ ODS-AQ C18逆相管柱, YMC, 50×4.6 mm i.d., 5  $\mu\text{M}$ , 在220 nm下120 Å, 用如下表中所述之線性梯度(溶劑A為於 $\text{H}_2\text{O}$ 中之0.06% TFA; 溶劑B為於 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中之0.06% TFA)溶離來進行:

| 時間(min) | 流速(mL/min) | 溶劑A(%) | 溶劑B(%) |
|---------|------------|--------|--------|
| 0       | 3.0        | 95     | 5      |
| 0.5     | 3.0        | 95     | 5      |
| 6.0     | 3.0        | 50     | 50     |
| 10.5    | 3.5        | 0      | 100    |

本文中所用之縮寫或符號包括:

Ac: 乙醯基;

AcOH: 乙酸;

Bn: 苄基(苯基甲基);

BOC或Boc: 第三丁氧基羰基;

Bu: 丁基;

n-BuLi: 正丁基鋰;

n-BuOAc: 乙酸正丁酯;

m-CPBA: 間氯過苯甲酸;

DBU：1,8-二氮二環[5.4.0]十一-7-烯；

DCE：二氯乙烷；

DCM：二氯甲烷；

DEAD：偶氮二甲酸二乙酯

DIAD：偶氮二甲酸二異丙酯；

DIPEA：二異丙基乙胺；

DMAP：4-二甲基胺基吡啶；

DMF：*N,N*-二甲基甲醯胺；

DMSO：二甲亞砜；

EC<sub>50</sub>：50%有效濃度；

Et：乙基；

Et<sub>3</sub>N：三乙胺；

Et<sub>2</sub>O：乙醚；

EtOAc：乙酸乙酯；

EtOH：乙醇；

Hex：己烷；

HPLC：高效液相層析法；

IC<sub>50</sub>：50%抑制濃度；

<sup>i</sup>Pr或*i*-Pr：1-甲基乙基(異丙基)；

LDA：二異丙基醯胺鋰；

Me：甲基；

MeCN：乙腈；

MeI：碘甲烷；

MeOH：甲醇；

MS：質譜分析法；

NADPH：菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸鹽(還原形式)；

NaHB(OAc)<sub>3</sub>：三乙醯氧基硼氫化鈉；

NaHMDS：六甲基二矽氮烷鈉；

NIS：N-碘琥珀醯胺；

NMR：核磁共振光譜法；

Ph：苯基；

Pr：丙基；

RT：室溫(大致18℃至25℃)；

第三丁基：1,1-二甲基乙基；

TBABr：溴化四丁基銨；

TBAF：氟化四丁基銨；

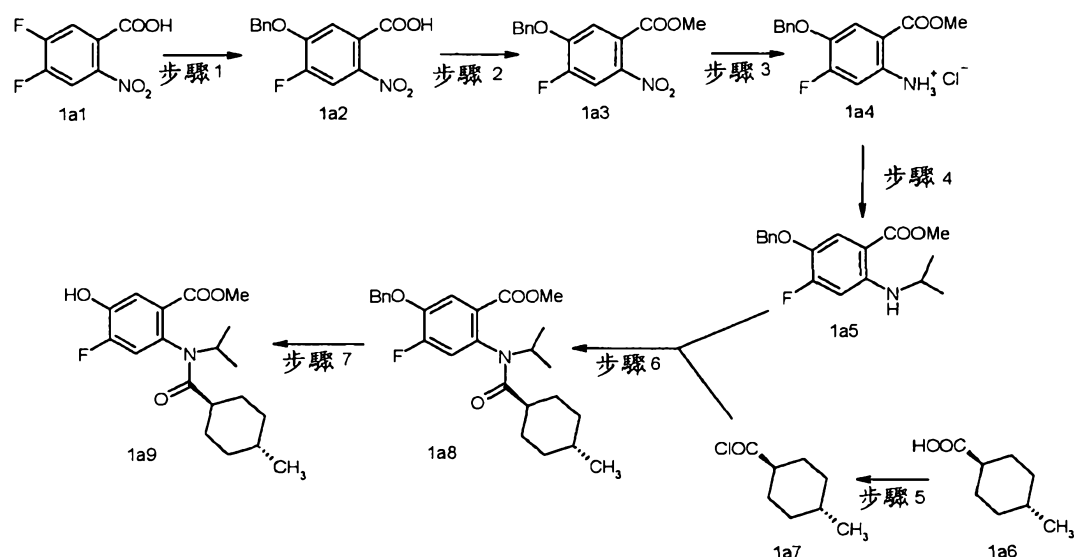
TFA：三氟乙酸；

THF：四氫呋喃；

TLC：薄層層析法。

## 實例1A

### 中間體1a9之製備



**步驟 1：**

在氫氣下，將4,5-二氟-2-硝基苯**1a1**(73 g, 359 mmol)稀釋於無水THF(2 L)中。添加苺醇(80.8 mL, 800 mmol)且將混合物急冷至0°C。逐滴添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉(1.0 M於THF中, 800 mL, 800 mmol)。攪拌一小時後，將混合物在飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液與EtOAc之間分溶。收集有機相並且將其經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮混合物。將所得固體**1a2**用冷EtOAc洗滌且乾燥。

**步驟 2：**

將羧酸**1a2**(112.8 g, 384 mmol)稀釋於無水DMF(2 L)中。添加碳酸鉀(108.1 g, 775 mmol)且將混合物急冷至0°C。逐滴添加碘甲烷(110 g, 775 mmol)且2小時後，藉由添加飽和氯化銨水溶液中止反應。用乙酸乙酯萃取水溶液(×2)。隨後，將經組合之有機萃取物用水及鹽水洗滌，之後用MgSO<sub>4</sub>乾燥。移除溶劑產生甲酯**1a3**。

**步驟 3a：**

將硝基中間體**1a3**(63.8 g, 212 mmol)稀釋於THF(1 L)中。添加鹽酸水溶液(1 M, 500 mL)，接著添加錫粉(55 g, 467 mmol)。在RT下，將混合物攪拌2小時。隨後，將反應混合物稀釋於EtOAc中且藉由添加1 N NaOH將混合物之pH值調整至7。分離有機相，隨後用水及鹽水洗滌。隨後，經NaSO<sub>4</sub>乾燥有機相且將溶劑移除以得到苯胺。

**步驟 3b：**

將苯胺(97.1 g, 377 mmol)與無水Et<sub>2</sub>O(1 L)組合且隨後

藉由緩慢添加 HCl(2 M 於醚中，2 L)處理。藉由過濾收集所得鹽酸鹽 **1a4** 且用過量乙醚洗滌。

#### 步驟 4：

參考文獻：Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849。

將苯胺鹽酸鹽 **1a4**(105.4 g, 358 mmol)與無水 DCM(2.8 L)組合。添加 2-甲氧基丙稀(103.3 g, 1430 mmol)，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(151.8 g, 716 mmol)。在 RT 下，將混合物攪拌隔夜，隨後在 EtOAc 中稀釋且用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及鹽水洗滌。將有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，隨後減壓濃縮。將所得固體自 EtOAc/Hex 中再結晶以得到異丙基苯胺 **1a5**。

#### 步驟 5：

在 RT 下，向在 Ar 蒙氣下 RT 下之化合物 **1a6**(43.4 g, 305 mmol)及無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(400 mL)之混合物中經 1 小時逐滴添加於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(305 mL)中之 (COCl)<sub>2</sub>(53.2 mL, 610 mmol)。在 RT 下將混合物攪拌 1 小時，且逐滴添加無水 DMF(1 mL)。在 RT 下，將混合物攪拌隔夜且減壓濃縮。將殘餘物用戊烷稀釋且過濾。將濾液減壓濃縮兩次，用戊烷稀釋且過濾，隨後減壓濃縮以提供酸氯化物 **1a7**。

#### 步驟 6：

在氫氣下，將 *i*-Pr-苯胺 **1a5**(41.1 g, 138 mmol)與無水吡啶(60 mL)及無水 DCM(60 mL)組合。添加酸氯化物 **1a7**(34

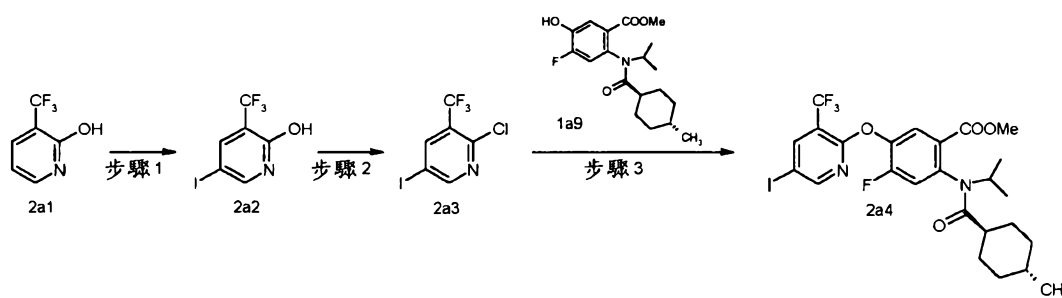
mL, 211 mmol), 接著添加 DMAP(3.5 g, 28 mmol) 且將混合物加熱至 60°C 且攪拌隔夜。隨後使混合物冷卻, 之後在 EtOAc 中稀釋。將有機相用 2 M HCl 水溶液 (×2)、NaHCO<sub>3</sub> (×2) 及鹽水洗滌, 隨後經 NaSO<sub>4</sub> 乾燥。減壓移除溶劑。用 DCM/庚烷處理所得油狀物以獲得固體 **1a8**。

#### 步驟 7:

將 苺基醚 **1a8** (20.0 g, 45.3 mmol) 溶於 Parr Hydrogenator™ 中 MeOH 與 EtOAc 之 1:1 混合物 (500 mL) 中。添加 10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (2 g) 且用 30 psi 之 H<sub>2</sub> 將容器加壓且攪動隔夜。將混合物經由矽藻土墊過濾, 隨後真空濃縮以得到酚 **1a9**。

#### 實例 2A

##### 製備中間體 2a4



#### 步驟 1:

在 Ar 下, 向 2-羥基-3-三氟甲基吡啶 **2a1** (39.01 g, 239 mmol) 及無水 DMF (800 mL) 之混合物中添加 N-碘琥珀醯亞胺 (4.89 g, 244 mmol) 及無水 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33.72 g, 244 mmol)。在 60°C 下, 使混合物攪拌約 3 小時。將混合物冷卻至環境溫度, 過濾且減壓濃縮。將殘餘物溶於 DCM (1 L) 中且用鹽

水洗滌有機相。藉由添加 2 M HCl 將水相調整至 pH 4，隨後用 DCM (1 L) 萃取。將經組合之有機萃取物用鹽水 (2 L) 洗滌且經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。將混合物濃縮至約 300 mL 且在冰箱中冷卻隔夜。藉由過濾移除所沈澱之固體且乾燥以提供碘化物 **2a2**。

#### 步驟 2：

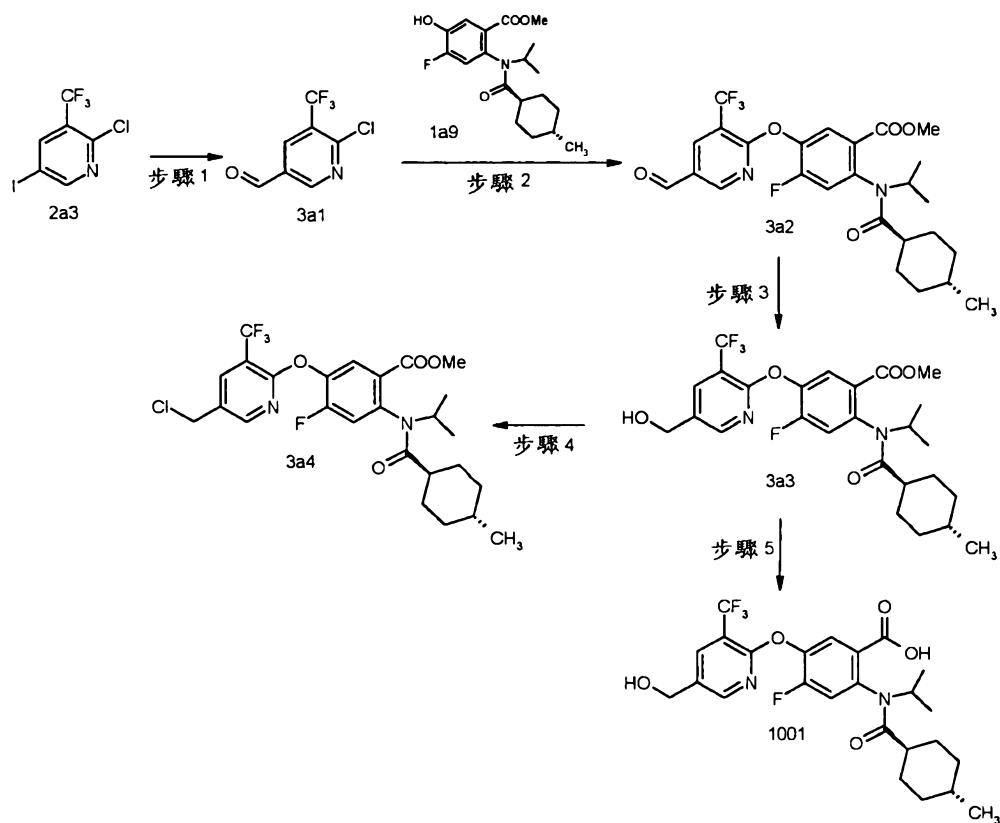
在  $\text{N}_2$  下，在  $136^\circ\text{C}$  下，將化合物 **2a2** (115.7 g, 400 mmol) 及  $\text{PhPOCl}_2$  (668.6 g, 343 mmol) 之混合物攪拌隔夜，隨後冷卻至 RT 且緩慢添加至 3 L 之碎冰中。將水性混合物調整至 pH 6 且過濾。用 DCM (3 L) 萃取水性濾液，隨後將有機相用飽和  $\text{NaHCO}_3$  及鹽水洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且濃縮以提供氯吡啶 **2a3**。

#### 步驟 3：

在 Ar 蒙氣下，向酚 **1a9** (16.6 g, 47.2 mmol) 於 DMSO (220 mL) 中之混合物中添加無水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (17.3 g, 125 mmol)。添加氯吡啶 **2a3** (14.4 g, 56.7 mmol) 且將混合物加熱至  $100^\circ\text{C}$  且攪拌約 4 小時。將混合物稀釋於 EtOAc (500 mL) 中，且隨後用飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (500 mL  $\times$  2) 及鹽水 (200 mL) 洗滌。將有機相經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟層析法 (10% EtOAc 於 Hex 中) 執行純化以提供醚 **2a4**。

#### 實例 3A

##### 製備中間體 **3a4** 及化合物 1001



### 步驟 1：

在 Ar 蒙氣下，將碘化物 **2a3** (10 g, 32.5 mmol) 與無水 THF 及無水甲苯之 1:3 混合物 (100 mL) 組合。將混合物冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ ，隨後藉由注射器，經 40 分鐘緩慢添加 n-BuLi (1.6 M 於己烷中，24 mL, 38.4 mmol)。繼續攪拌約 1 小時，之後經約 40 分鐘，添加於 THF (10 mL) 中之甲酸乙酯 (3.2 mL, 39.7 mmol)。將混合物攪拌 1 小時，之後藉由添加 2 M HCl 中止。將混合物在 EtOAc 與飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之間分溶。將有機相用鹽水洗滌且經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。過濾且減壓濃縮混合物。藉由急驟層析法執行純化，其中將矽膠用於己烷中之 3%  $\text{NEt}_3$  預處理，隨後用 1:1 EtOAc/Hex 溶離以分離醛 **3a2**。

### 步驟 2：

使用實例2A，步驟3中所述之 $S_NAr$ 反應條件，將醛**3a2**與**1a9**偶合。

**步驟3：**

在配備攪拌器之圓底燒瓶中，將醛**3a2**(8.9 g, 16 mmol)與甲醇(50 mL)組合。添加硼氫化鈉(1.22 g, 32 mmol)且在Ar下，在RT下，將混合物攪拌約4小時。將混合物用EtOAc(300 mL)稀釋，且用1 N HCl(200 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。將有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且移除溶劑以提供醇**3a3**，其未經純化即用於下一步驟。

**步驟4：**

在Ar蒙氣下，將粗醇**3a3**(10.65 g, 16.1 mmol)與無水DCM(200 mL)及無水DMF(4 mL)組合。將亞硫醯氯(3.83 mL, 32.2 mmol)添加至混合物中，隨後在RT下，將混合物攪拌約4小時。將混合物用EtOAc(600 mL)稀釋，且隨後用1 N HCl(100 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。將有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(二氧化矽，95:5至8:2 Hex/EtOAc)以得到苺基氯**3a4**。將其藉由自己烷/DCM中結晶而進一步純化。

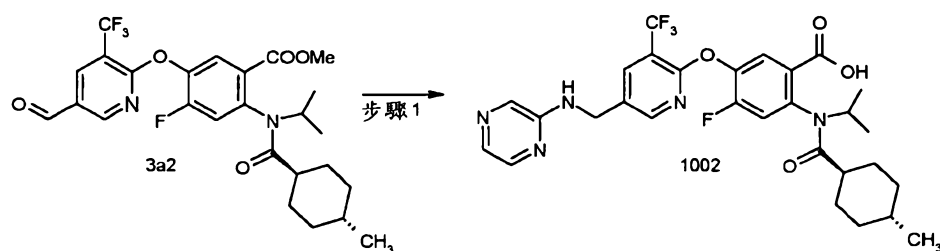
**步驟5：**

使用類似於實例4A步驟1(b)之條件使**3a3**皂化，提供化合物1001。

**實例4A**

## 方法 A

## 製備化合物 1002



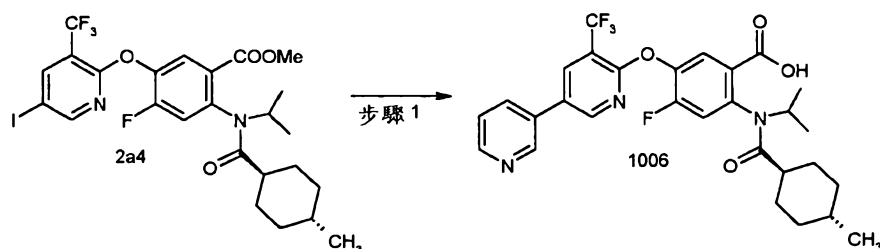
## 步驟 1：

(a) 在 DMF (0.5 mL) 中，將醛 3a2 (50 mg, 0.10 mmol) 與胺基吡嗪 (38 mg, 0.40 mmol) 組合。向混合物中添加 HCl (4.0 M 於二噁烷中, 50  $\mu$ L, 0.20 mmol)，接著添加 NaCNBH<sub>3</sub> (14 mg, 0.23 mmol) 且在 RT 下將混合物攪拌約 1 小時。(b) 添加甲醇 (1 mL) 及 MeCN (0.5 mL)，接著添加 NaOH (2.5 N, 250  $\mu$ L, 1.0 mmol)。在 50°C 下，將混合物攪拌約 2 小時，之後用 AcOH 酸化且注射至製備 HPLC 上以分離化合物 1002。

## 實例 5A

## 方法 B

## 製備化合物 1006



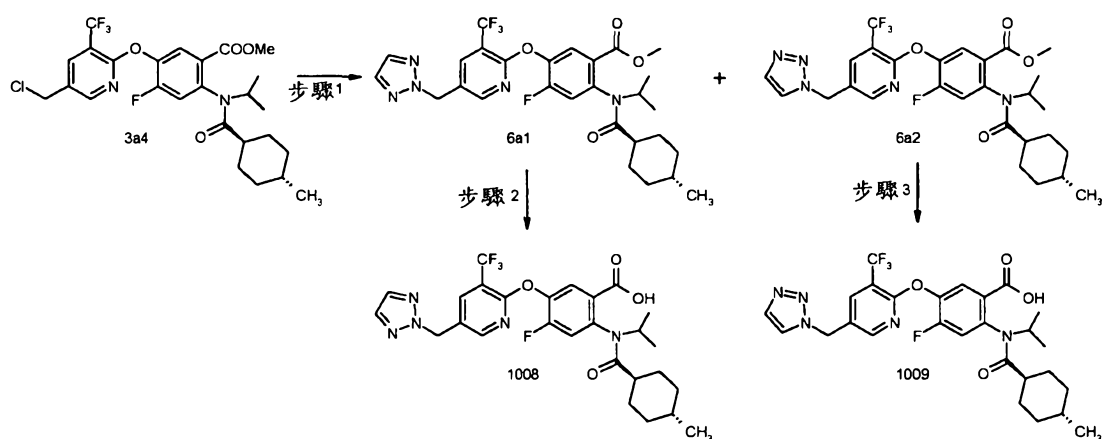
## 步驟 1：

向碘化物 2a4 (45 mg, 0.07 mmol)、3-吡啶基硼酸 (22

mg, 0.18 mmol)、肆(三苯基膦基)鈀(0)(17 mg, 0.01 mmol)及脫氣DMF(2 mL)中添加2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液(0.14 mL, 0.29 mmol)。將混合物加熱至 $100^\circ\text{C}$ 且攪拌約1小時。隨後使混合物冷卻至環境溫度, 且添加水(0.3 mL)、MeOH(0.3 mL)及NaOH水溶液(10 M, 0.15 mL, 1.5 mmol)。藉由添加TFA將混合物酸化且將混合物過濾且注射至製備HPLC上以分離化合物**1006**。

### 實例 6A

#### 製備化合物**1008**及**1009**



#### 步驟 1：

將三唑(17  $\mu\text{L}$ , 0.30 mmol)添加至NaH(於礦物油中之60%分散液, 11 mg, 0.28 mmol)於DMF(1 mL)中之急冷( $0^\circ\text{C}$ )混合物中。鼓泡停止後, 經由套管將混合物轉移至含有於DMF(1 mL + 0.5 mL洗液)中之苺基氯**3a4**(110 mg, 0.20 mmol)之容器中。在 $0^\circ\text{C}$ 下, 將混合物攪拌約1小時, 之後使其溫至RT且繼續攪拌5小時。將反應混合物在EtOAc中稀釋且用0.5 N  $\text{KHSO}_4$ 水溶液、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液及鹽水洗滌。將有機相用 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且過濾。將矽膠添

加至溶液中且隨後將混合物濃縮。藉由 combiflash 純化乾式充填於二氧化矽上之化合物以得到異構苺基三唑 **6a1** 及 **6a2**。

#### 步驟 2：

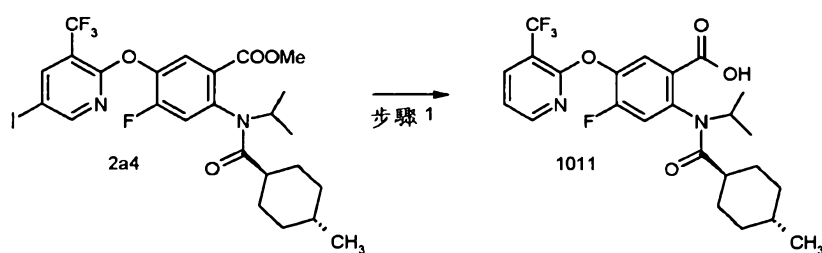
將酯 **6a1** (53 mg, 0.09 mmol) 與 THF (1 mL) 及 MeOH (0.2 mL) 組合。添加氫氧化鈉 (10 N, 90  $\mu$ L, 0.90 mmol) 且在 RT 下，將混合物攪拌隔夜。將混合物用 TFA (83  $\mu$ L, 1.08 mmol) 酸化，隨後濃縮。將殘餘溶解於 DMSO 中且注射至製備 HPLC 上進行純化以提供化合物 **1008**。

#### 步驟 3：

以苺基三唑 **6a2** 開始且按照步驟 2 中所述之方案，產生化合物 **1009**。

#### 實例 7A

##### 製備化合物 1011



#### 步驟 1：

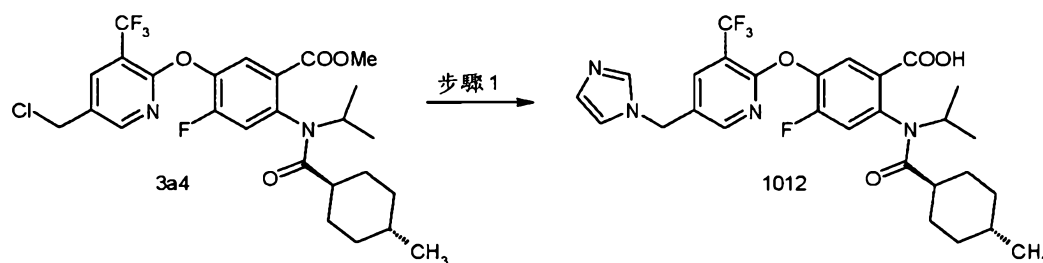
在 MeOH (3 mL) 中，將碘化物 **2a4** (45 mg, 0.07 mmol) 與 10% Pd/C (12 mg) 組合。將容器用 H<sub>2</sub> 淨化，隨後在 1 atm 之 H<sub>2</sub> 下攪拌隔夜。將混合物經由矽藻土過濾，隨後減壓濃縮。向殘餘物於 DMSO (2 mL)、MeOH (1 mL) 及水 (75  $\mu$ L) 中之混合物中添加 NaOH (10 N, 75  $\mu$ L, 0.75 mmol)。在 RT

下，將混合物攪拌隔夜。將混合物用 TFA(83  $\mu$ L，1.08 mmol)酸化，隨後濃縮。將殘餘物溶解於 DMSO 中且注射至製備 HPLC 上進行純化以提供化合物 **1011**。

## 實例 8

### 方法 C

#### 製備化合物 1012

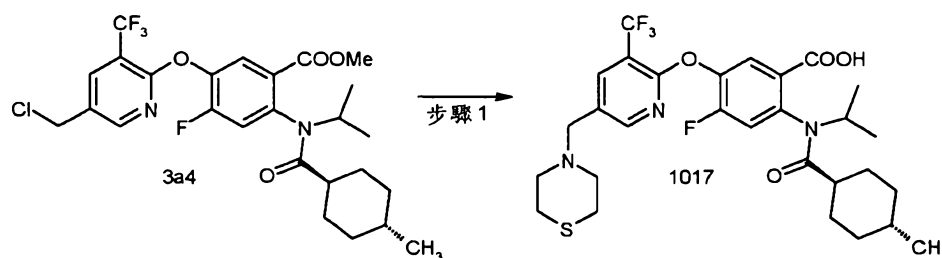


在 70℃ 下，在 J-Kem® 回轉式震盪器 (300 rpm) 上，將中間體 **3a4** (110 mg，0.2 mmol)、咪唑 (20 mg，0.3 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg，0.30 mmol)、KI (6 mg，0.04 mmol) 及 MgSO<sub>4</sub> (70 mg，0.58 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之混合物攪動隔夜。將混合物冷卻至環境溫度，過濾且用 DMSO (0.5 mL) 洗滌。添加 NaOH 水溶液 (5 N，0.4 mL，2.0 mmol) 且在 RT 下將混合物攪拌 2 小時。將混合物用 AcOH 酸化，隨後藉由製備 HPLC 純化以分離化合物 **1012**。

## 實例 8

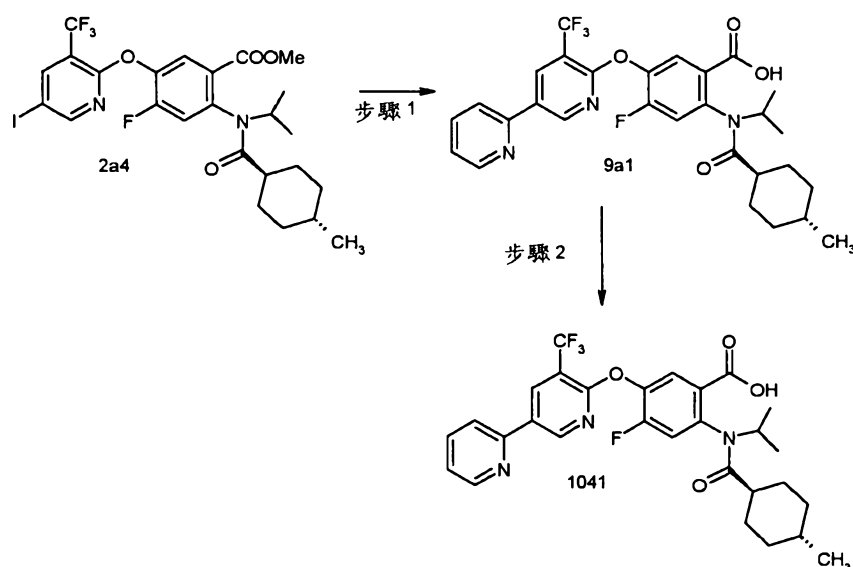
### 方法 D

#### 製備化合物 1017



**步驟 1：**

在 70℃ 下，在 J-Kem® 回轉式震盪器 (300 rpm) 上，將中間體 **3a4** (110 mg, 0.3 mmol)、硫嗎啉 (30 mg, 0.3 mmol) 及 Et<sub>3</sub>N (42 μL, 0.3 mmol) 於 THF (2 mL) 中之混合物攪動隔夜。使用 Savant™ speed-vac 減壓濃縮混合物，隨後將其溶解於 DMSO (1 mL) 中。添加 NaOH 水溶液 (5 N, 0.4 mL, 2.0 mmol) 且在 RT 下將混合物攪拌約 2 小時。將混合物用 AcOH 酸化，且藉由製備 HPLC 純化以分離化合物 **1017**。

**實例 9****製備化合物 1041****步驟 1：**

向碘化物 **2a4** (45 mg, 0.07 mmol)、2-三丁基錫烷基吡啶 (66 mg, 0.18 mmol)、(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (21 mg, 0.02 mmol) 及脫氣 DMF (2 mL) 之混合物中添加 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (0.14 mL, 0.29 mmol)。將混合物加熱至 100℃ 且攪拌隔夜。隨後，使混合物冷卻，之後在 EtOAc 中稀釋且用水及鹽水洗

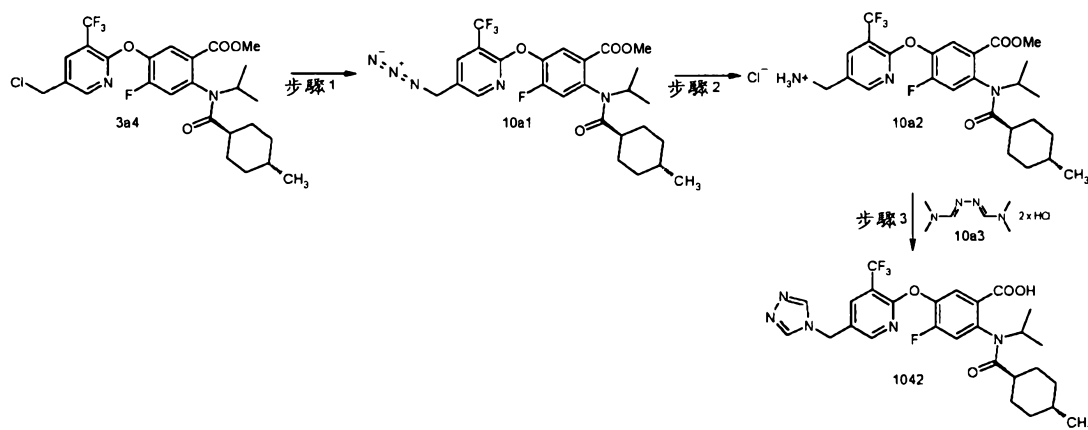
滌。隨後，將有機相用  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟層析(於 Hex 中之 20% EtOAc)純化得到聯二雜芳基 **9a1**。

#### 步驟 2：

向酯 **9a1** (20 mg, 0.03 mmol) 與 DMSO (2 mL)、水 (0.5 mL) 及 MeOH (1 mL) 之混合物中添加 NaOH 水溶液 (10 N, 75  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol)。在  $50^\circ\text{C}$  下，將混合物攪拌約 1 小時，之後用 TFA 酸化。將混合物過濾且注射至製備 HPLC 上以分離化合物 **1041**。

#### 實例 10

##### 製備化合物 1042



#### 步驟 1：

在無水 DMSO (15 mL) 中，將苄基氯 **3a4** (1.00 g, 1.8 mmol) 與  $\text{NaN}_3$  (143 mg, 2.2 mmol) 及 KI (30 mg, 0.18 mmol) 組合。將混合物加熱至  $65^\circ\text{C}$  且攪拌約 1 小時。將混合物稀釋於 EtOAc 中且用水及鹽水洗滌。將有機相用  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾且減壓濃縮以提供疊氮化物 **10a1**，其未經進一步

純化即加以利用。

### 步驟 2：

在 MeOH(25 mL) 中，將疊氮化物 **10a1**(0.95 g, 1.7 mmol) 與 10% Pd/C(95 mg) 組合。將混合物用 H<sub>2</sub> 淨化，隨後在 1 atm 之 H<sub>2</sub> 下，在 RT 下攪拌隔夜。將混合物經由矽藻土過濾，且隨後減壓濃縮。將殘餘物稀釋於乙醚中且隨後用 HCl(1.0 N 乙醚溶液，10 mL) 處理。真空移除溶劑以得到 HCl 鹽 **10a2**。

### 步驟 3：

參考文獻 1：Bartlett, R. K.; Humphrey, I. R. *J. Chem. Soc.(C)* 1967, 1664。

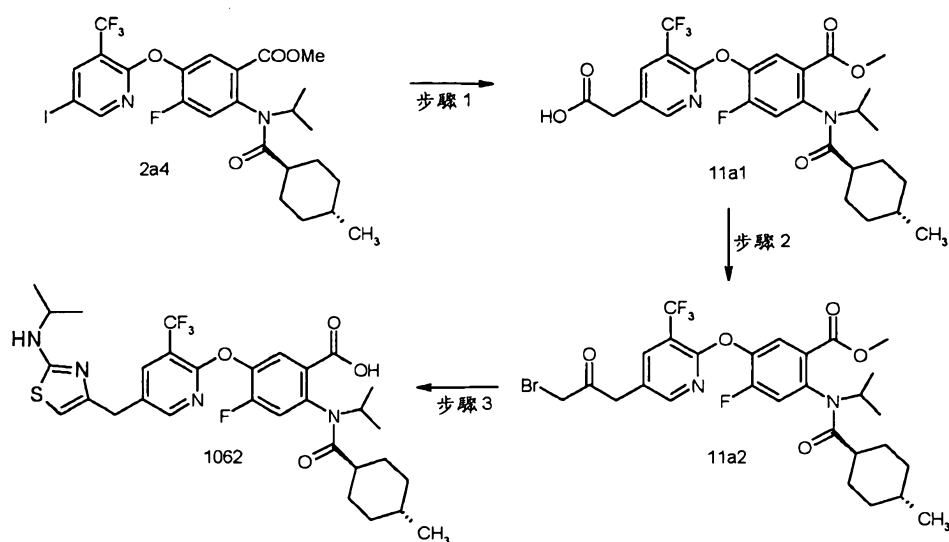
參考文獻 2：Robins M. J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8204。

在無水吡啶(2 mL) 中，將胺鹽酸鹽 **10a2**(75 mg, 0.13 mmol) 與吡嗪 **10a3**(114 mg, 0.53 mmol，根據參考文獻 1 製備) 組合。添加氯三甲基矽烷(85  $\mu$ L, 0.66 mmol) 且將混合物加熱至 100°C 且攪拌隔夜。混合物冷卻至 RT 後，添加 DMSO(1 mL)、MeOH(1 mL) 及水(0.5 mL)，接著添加 NaOH(10 N, 200  $\mu$ L, 2.0 mmol)。將混合物攪拌隔夜，之後用 TFA 酸化，部分濃縮且隨後注射至製備 HPLC 上以分離 **1042**。

## 實例 11A

### 方法 D

### 製備化合物 1062



### 步驟 1：

參考文獻：Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 269。

在無水 THF (15 mL) 中，將碘化物 **2a4** (1.00 g, 1.6 mmol) 與丙二酸二苄酯 (1.8 mL, 7.2 mmol)、CuI (109 mg, 0.57 mmol)、2-苯基苯酚 (97 mg, 0.57 mmol) 及碳酸鉀 (1.99 g, 6.1 mmol) 組合，且用 Ar 將混合物脫氣 15 分鐘。將反應混合物密封且加熱至 75°C 且攪拌 16 h。添加另一部分 CuI (109 mg) 及 2-苯基苯酚 (97 mg) 且繼續加熱額外 20 小時。將反應混合物溶解於 EtOAc 中且用 NH<sub>4</sub>Cl 及鹽水洗滌溶液。隨後，將有機相用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且減壓濃縮。將殘餘物稀釋於 EtOH (25 mL) 中且添加 10% Pd/C (175 mg)。將氫氣鼓泡通過混合物歷時 10 分鐘且隨後在 1 atm 之 H<sub>2</sub> 下將混合物攪拌隔夜。隨後將反應混合物過濾且真空濃縮。藉由急驟層析 (1:1 EtOAc/Hex) 純化得到酸 **11a1**。

### 步驟 2：

向酸 **11a1** (105 mg, 0.19 mmol) 及 DMF (15  $\mu$ L) 於 DCM (5 mL) 中之混合物中添加  $(\text{COCl})_2$  (2.0 M 於 DCM 中, 140  $\mu$ L, 0.28 mmol)。在 RT 下, 將混合物攪拌約 1 小時, 之後真空濃縮。將 DCM 添加至殘餘物中且將混合物用  $\text{CH}_2\text{N}_2$  (於乙醚中之 0.35 M 溶液, 1.6 mL, 1.1 mmol) 處理且隨後在 RT 下攪拌 1 小時。再一次真空濃縮混合物且添加 THF (5 mL)。將混合物急冷至  $0^\circ\text{C}$  且添加 HBr 水溶液 (48% 溶液, 200  $\mu$ L)。攪拌 20 分鐘後, 將混合物稀釋於 EtOAc 中且用水、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及鹽水洗滌。隨後, 將有機相用  $\text{MgSO}_4$  乾燥, 過濾且減壓濃縮。溴酮 **11a2** 未經進一步純化即加以利用。

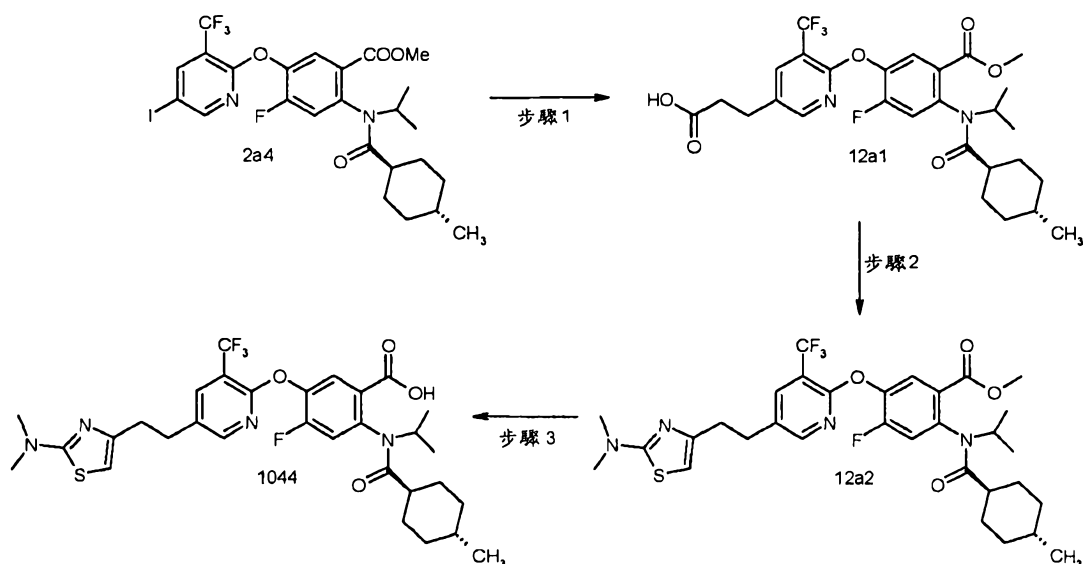
### 步驟 3:

在 *i*-PrOH (1 mL) 中, 將溴酮 **11a2** (40 mg, 0.06 mmol) 與異丙基硫脲 (8 mg, 0.07 mmol) 組合。將混合物加熱至  $80^\circ\text{C}$  且攪拌 1 小時, 之後冷卻至 RT 且添加 2.5 N NaOH (150  $\mu$ L, 0.38 mmol)。在 RT 下, 將混合物攪拌約 4 小時, 之後用 AcOH 酸化且注射至製備 HPLC 上以分離 **1062**。

### 實例 12A

#### 方法 E

#### 製備化合物 1044



### 步驟 1a：

在 MeCN (20 mL) 中，將碘化物 **2a4** (520 mg, 0.84 mmol) 與丙烯酸苄酯 (1.50 g, 9.3 mmol)、三乙胺 (5 mL) 及 Pd(OAc)<sub>2</sub> (50 mg, 0.22 mmol) 組合。將容器密封，加熱至 60°C 且攪拌 6 小時。減壓濃縮混合物且隨後對殘餘物進行急驟層析 (於 Hex 中之 30 至 50% EtOAc) 以得到丙烯酸苄酯中間體。

### 步驟 1b：

將丙烯酸苄酯中間體與 EtOH (20 mL) 及 10% Pd/C (50 mg) 組合。用 H<sub>2</sub> 淨化容器且在 1 atm 之 H<sub>2</sub> 下，將混合物攪拌約 30 分鐘。將混合物經由矽藻土墊過濾，隨後真空濃縮以提供酸 **12a1**。

### 步驟 2a：

向酸 **12a1** (495 mg, 0.87 mmol) 及 DMF (30 μL) 於 DCM (20 mL) 中之混合物中添加 (COCl)<sub>2</sub> (2.0 M 於 DCM 中, 1.04 mL, 2.1 mmol)。在 RT 下，將混合物攪拌約 1 小時，之後真

空濃縮。將DCM(10 mL)添加至殘餘物中且將混合物用CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>(於乙醚中之0.9 M溶液, 5.7 mL, 5.0 mmol)處理, 隨後在RT下攪拌約30分鐘。再一次真空濃縮混合物且添加THF(8 mL)。將混合物急冷至0°C且添加HBr水溶液(48%溶液, 0.4 mL)。攪拌20分鐘後, 將混合物稀釋於EtOAc中且用水、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及鹽水洗滌。隨後將有機相用MgSO<sub>4</sub>乾燥, 過濾且減壓濃縮以得到粗溴酮中間體。

#### 步驟 2b :

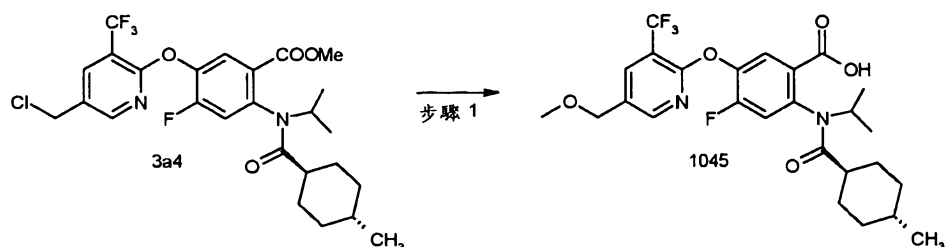
在*i*-PrOH(15 mL)中, 將溴酮中間體與1,1-二甲基硫脲(187 mg, 1.8 mmol)組合。將混合物加熱至80°C且攪拌約1小時。真空濃縮反應混合物且對所得殘餘物進行急驟層析以得到噻唑**12a2**。

#### 步驟 3 :

在實例9步驟2中所述之條件下皂化將酯**12a2**轉化成化合物**1044**。

#### 實例 13A

#### 製備化合物 1045



#### 步驟 1 :

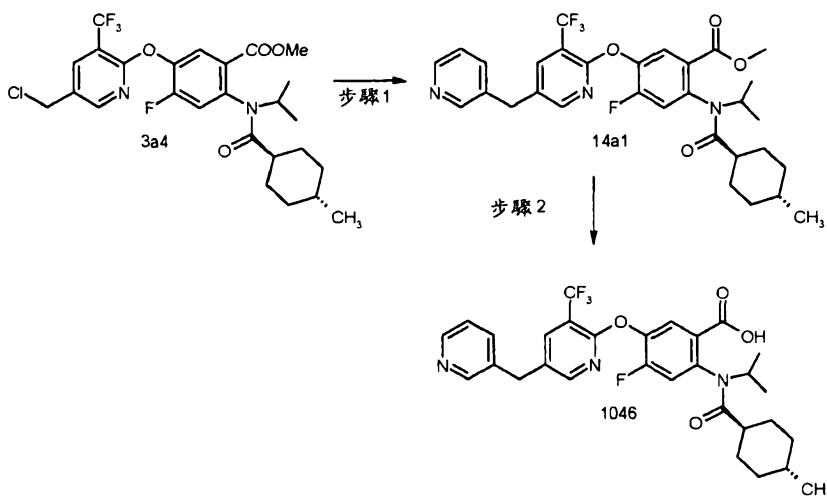
將甲醇鈉(25%於MeOH中, 17  $\mu$ L, 0.08 mmol)添加至苄基氯**3a4**(40 mg, 0.07 mmol)於MeOH(5 mL)中之混合物

中，隨後在環境溫度下攪拌16小時。將DMSO(1 mL)添加至混合物中，接著添加NaOH(2.5 N，240  $\mu$ L，0.6 mmol)，隨後在環境溫度下，將所得混合物攪拌1小時。將混合物用AcOH酸化，減壓濃縮至2 mL，隨後注射至製備HPLC中以分離化合物**1045**。

### 實例 14A

## 方法 F

## 製備化合物 1046



### 步驟 1：

自以下改編之方案：Nobre, S. M.; Monteiro, A. L. *Tet. Lett.* **2004**, 45, 8225。

在脫氣(N<sub>2</sub>)之DMF(2.5 mL)中，將三苯基膦(10 mg，0.04 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(4.5 mg，0.02 mmol)、粉末狀K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(81 mg，0.38 mmol)、3-吡啶基脒酸(35 mg，0.28 mmol)及苄基氯 **3a4**(50 mg，0.09 mmol)組合。在微波爐中在120℃下，在攪拌下，將混合物加熱15分鐘。將混合物稀釋於EtOAc(50 ml)中，隨後用10%檸檬酸水溶液、水、飽和

NaHCO<sub>3</sub>水溶液及鹽水洗滌。將有機相用MgSO<sub>4</sub>乾燥且隨後過濾。將矽膠添加至溶液，隨後減壓移除溶劑。藉由combiflash(40至100% EtOAc/Hex梯度)純化矽膠乾式充填之化合物以分離化合物**14a1**。

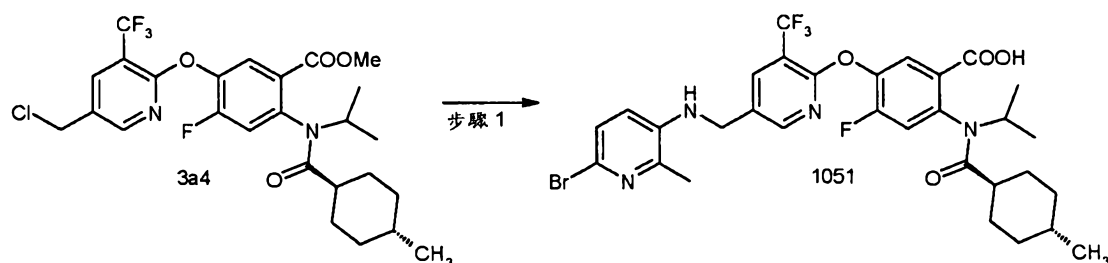
## 步驟2：

向酯**14a1**(33 mg, 0.06 mmol)溶於THF(3 mL)/MeOH(1 mL)/水(0.3 mL)中之混合物中添加NaOH(10 N, 200 µL, 2.0 mmol)。在環境溫度下，將混合物攪拌隔夜。將混合物小心濃縮，隨後在乙醚/hex(10 ml)與飽和NaHCO<sub>3</sub>(5 mL)之間分溶。用乙醚萃取水層。將水層分離，用TFA酸化，隨後用EtOAc(50 ml)萃取。將有機萃取物用水及鹽水洗滌，用MgSO<sub>4</sub>乾燥，隨後過濾。減壓移除溶劑以提供化合物**1046**。

## 實例15A

### 方法G

### 製備化合物1051



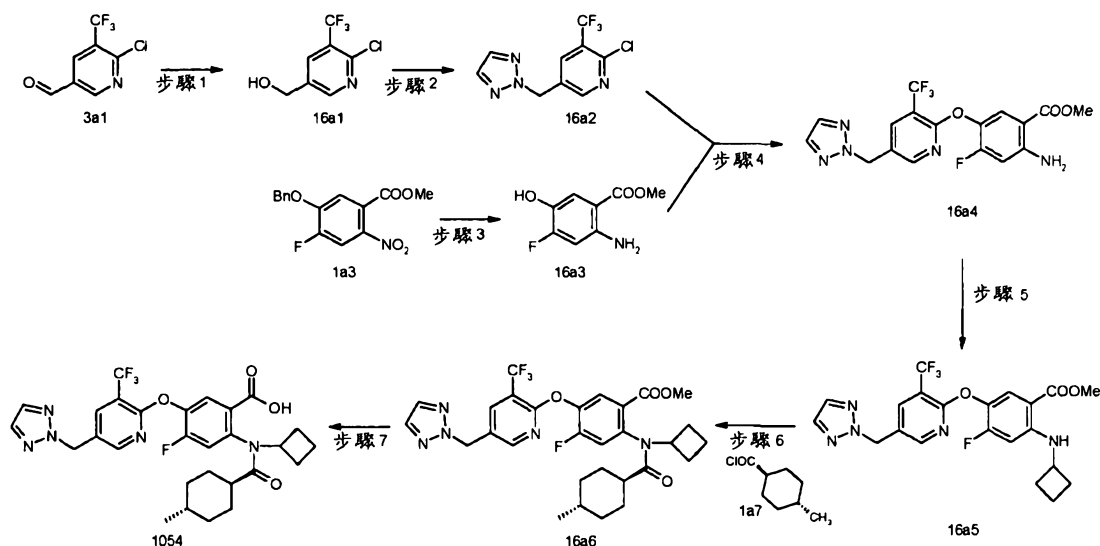
## 步驟1：

在DMF(1 mL)中，將苄基氯**3a4**(50 mg, 0.09 mmol)與2-甲基-3-胺基-6-溴吡啶(30 mg, 1.6 mmol)及Et<sub>3</sub>N(30 µL, 0.18 mmol)組合。將混合物加熱至110℃且攪拌2天。添加

四氫呋喃(2 mL)、MeOH(1 mL)，接著添加NaOH水溶液(1 N, 2 mL, 2.0 mmol)，隨後在RT下，將混合物另外攪拌約14小時。將混合物用AcOH酸化，且藉由製備HPLC純化以分離化合物**1051**。

## 實例16A

### 製備化合物1054



#### 步驟1：

將醛**3a1**(19 g, 81 mmol)於甲醇(225 mL)中之混合物急冷至0℃。逐份添加硼氫化鈉(4.1 g, 109 mmol)且在0℃下將混合物攪拌1.5小時。添加另一部分NaBH<sub>4</sub>(1 g)且將混合物在攪拌30分鐘。藉由添加NaHSO<sub>4</sub>(5%水溶液)中止反應，隨後稀釋於EtOAc(500 mL)中。將有機相分離，隨後用水(500 mL)及鹽水洗滌。將有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，隨後減壓濃縮。對殘餘物進行急驟層析(1:1 EtOAc/Hex)以分離醇**16a1**。

#### 步驟2：

在無水THF(500 mL)中，將醇**16a1**(10.5 g, 48 mmol)與三唑(3.42 g, 48 mmol)及三苯基膦(14.3 g, 54 mmol)組合。將混合物急冷至0℃且逐滴添加DIAD(10.6 mL, 54 mmol)。在0℃下繼續攪拌約1小時，之後使混合物溫至環境溫度。隨後將混合物攪拌隔夜。將混合物稀釋於EtOAc中且用水(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，之後經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。減壓移除溶劑且對殘餘物進行急驟層析(1:3 EtOAc/Hex)以提供苺基三唑**16a2**。

### 步驟3：

在Parr™高壓容器中，將苺基醚**1a3**(56.7 g, 186 mmol)與MeOH(300 mL)及EtOAc(300 mL)組合。用Ar將溶液脫氣，隨後添加皮爾曼氏觸媒(Pearlman's catalyst)(6 g)，且向高壓容器中饋入30 psi之H<sub>2</sub>且在RT下攪拌隔夜。過濾混合物，且真空移除溶劑。用己烷濕磨殘餘物以得到酚**16a3**。

### 步驟4：

如實例2步驟3中所述執行酚**16a3**與氯吡啶**16a2**之S<sub>N</sub>Ar偶合以產生中間體**16a4**。

### 步驟5：

參考文獻：Apodacca, R.; Xiao, W. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1745

向苺胺**16a4**(52 mg, 0.13 mmol)於THF(1.5 mL)中之混合物中添加環丁酮(19 μL, 0.25 mmol)，接著添加Bu<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub>(2 mg, 0.01 mmol)。在環境溫度下，將混合物攪

拌5分鐘，之後添加苯基矽烷(17  $\mu$ L, 0.14 mmol)。將混合物加熱至70°C且隨後攪拌4小時，之後將混合物用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀釋，隨後用EtOAc( $\times$ 3)萃取。將經組合之有機萃取物用鹽水洗滌，隨後經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。對殘餘物進行急驟層析以提供環丁基苯胺**16a5**。

#### 步驟6：

向環丁基苯胺**16a5**(43 mg, 0.10 mmol)於無水DCE(1.5 mL)中之混合物中添加酸氯化物**1a7**(90 mg, 0.56 mmol)、DMAP(18 mg, 0.15 mmol)及無水吡啶(40  $\mu$ L, 1.2 mmol)。在微波爐中，在175°C下，將混合物加熱約15分鐘。將混合物用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀釋，隨後用EtOAc( $\times$ 2)萃取。將經組合之有機萃取物用鹽水洗滌，隨後經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。粗**16a6**未經進一步純化即用於下一步驟。

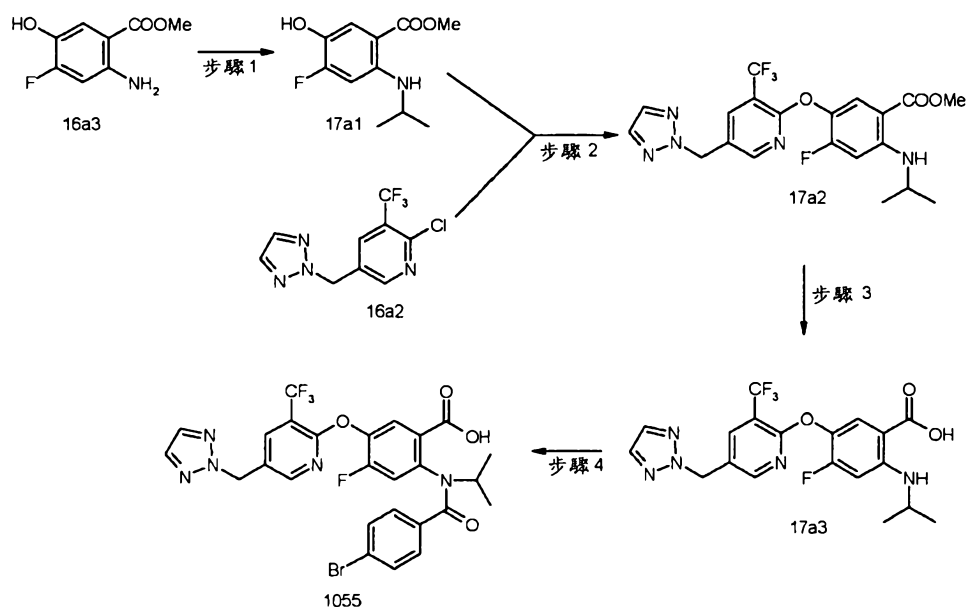
#### 步驟7：

將酯**16a6**(45 mg, 0.08 mmol)與THF(1 mL)及MeOH(0.5 mL)及水(0.5 mL)組合。添加氫氧化鈉(10 N, 76  $\mu$ L, 0.76 mmol)且在RT下，將混合物攪拌隔夜。將混合物用AcOH(83  $\mu$ L, 1.08 mmol)酸化，隨後濃縮。將殘餘物溶解於MeCN及水中且隨後注射至製備HPLC上進行純化以分離化合物1054。

### 實例17A

#### 方法H

#### 製備化合物1055



### 步驟 1：

向苯胺 **16a3** (5.00 g, 27 mmol) 及 DCM (200 mL) 之混合物中添加 HCl (1.0 M 乙醚溶液, 27 mL, 27 mmol)。在環境溫度下攪拌 5 分鐘後，添加 2-甲氧基丙稀 (3.8 mL, 40 mmol)，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (11.4 g, 54 mmol)，且將混合物攪拌約 2 小時。將反應混合物稀釋於 EtOAc 中且用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及鹽水洗滌。將有機相用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且隨後過濾。將矽膠添加至溶液，隨後減壓移除溶劑。藉由 combiflash (5 至 30% EtOAc/Hex 梯度) 純化矽膠乾式充填之化合物以分離 i-Pr-苯胺 **17a1**。

### 步驟 2：

如實例 2A 步驟 3 中所述執行酚 **17a1** 與氯吡啶 **16a2** 之 S<sub>N</sub>Ar 偶合以產生中間體 **17a2**。

### 步驟 3：

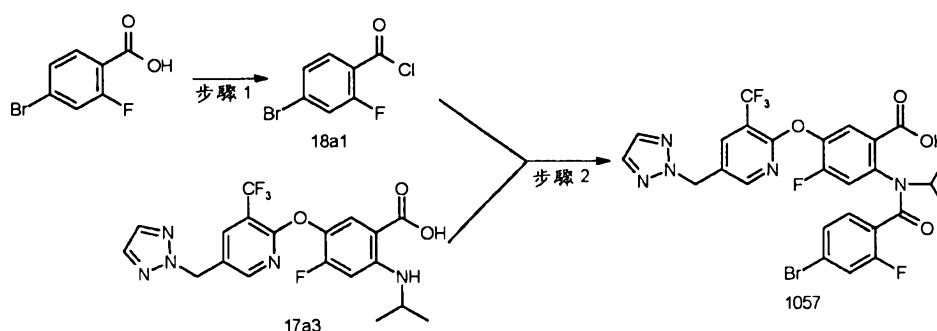
如實例 16A 步驟 7 中所述執行酯 **17a2** 至酸 **17a3** 之皂化。

### 步驟 4：

向鄰胺基苯甲酸**17a3**(25 mg, 0.06 mmol)於無水DCE(2 mL)中之混合物中添加4-溴苄氯(18 mg, 0.08 mmol)及無水吡啶(14  $\mu$ L, 0.17 mmol)。在微波爐中，在125 $^{\circ}$ C下，將混合物加熱約20分鐘。將混合物用TFA酸化，隨後注射至製備HPLC上以分離化合物**1055**。

### 實例18A

#### 製備化合物1057



#### 步驟1：

向4-溴-2-氟苯甲酸(75 mg, 0.34 mmol)及DMF(5  $\mu$ L)於DCM(2 mL)中之混合物中添加乙二氯(30  $\mu$ L, 0.34 mmol)。在RT下，將混合物攪拌約1小時，隨後真空濃縮以得到粗酸氯化物**18a1**，其未經進一步純化即加以利用。

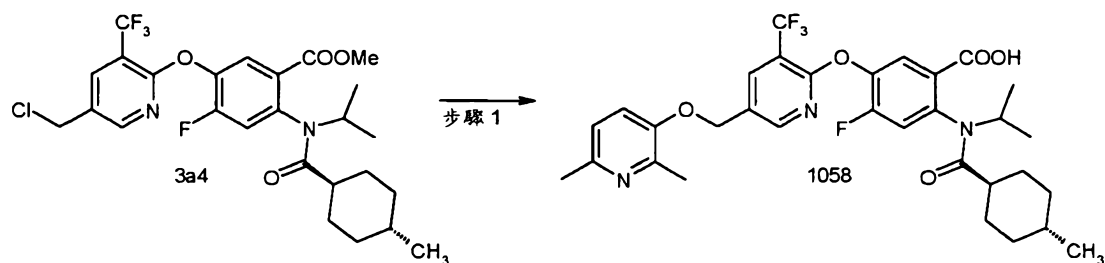
#### 步驟2：

如實例17A步驟4中所述之描述執行酸氯化物**18a1**至鄰胺基苯甲酸**17a3**之偶合。

### 實例19A

#### 方法I

#### 製備化合物1058

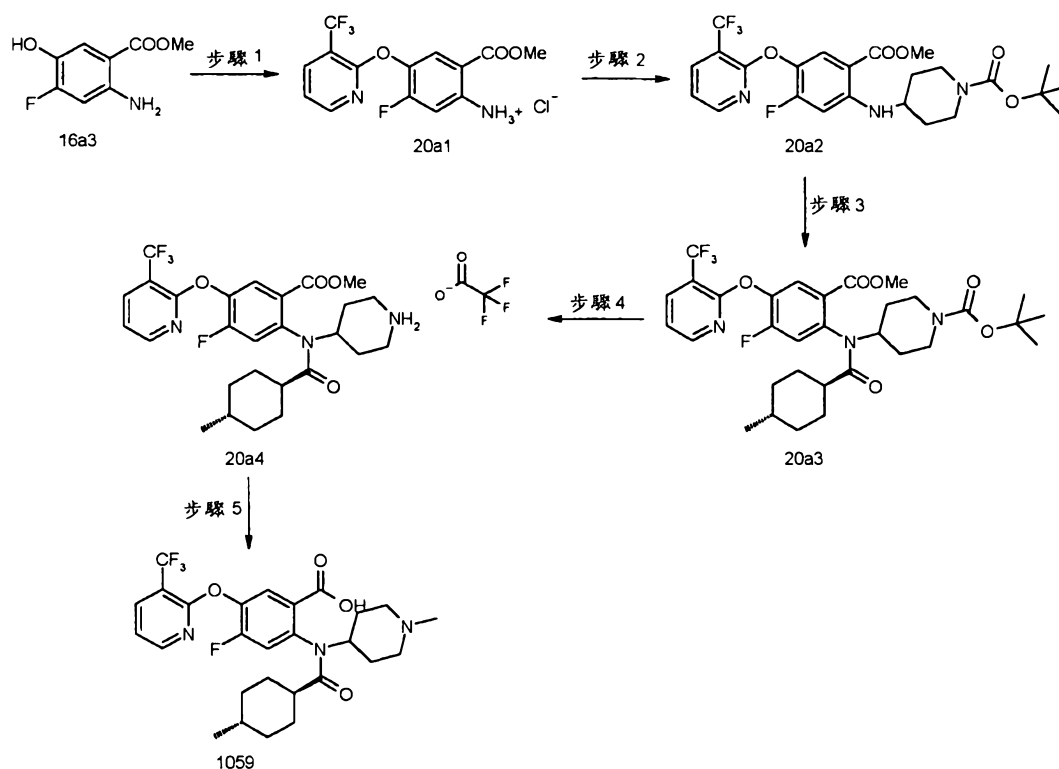


### 步驟 1：

向 3-羥基-2,6-二甲基吡啶 (20 mg, 0.17 mmol) 於 DMF (1.4 mL) 中之混合物中添加 NaH (95%, 5 mg, 0.21 mmol)。將混合物攪拌約 15 分鐘，之後添加苺基氯 3a4 (75 mg, 0.14 mmol)。在 RT 下，將混合物攪拌隔夜。添加甲醇 (0.5 mL) 及 LiOH (60 mg, 1.4 mmol) 且在 RT 下將混合物另外攪拌隔夜。將混合物用 AcOH 酸化，且藉由製備 HPLC 純化以分離化合物 1058。

### 實例 20

#### 製備化合物 1059

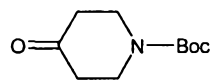


**步驟 1：**

向酚 **16a3** (740 mg, 4.0 mmol) 及 2-氟-3-三氟甲基吡啶 (990 mg, 6.0 mmol) 於無水 DMSO (8 mL) 中之混合物中添加粉末狀碳酸鉀 (1.7 g, 12 mmol)。在 90°C 下將混合物攪拌約 2 小時。使混合物冷卻至環境溫度，隨後溶解於 EtOAc (50 mL) 中且用 10% 檸檬酸水溶液、水、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及鹽水洗滌。將有機相用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且過濾，隨後減壓濃縮。將粗殘餘物稀釋於 EtOAc 中且添加 HCl (於乙醚中之 1 N 溶液, 5 mL, 5.0 mmol)。藉由過濾收集固體 HCl 鹽 **20a1** 且用乙醚/己烷 (1:2 混合物) 洗滌。

**步驟 2：**

使用實例 16A 步驟 5 中所述之還原胺化程序以使用



將苯胺 **20a1** 轉化成 **20a2**。

**步驟 3：**

首先將化合物 **20a2** 皂化，隨後用酸氯化物 **1a7**，在實例 17A 步驟 3 及 4 中所述之條件下將苯胺鹽化。用於乙醚中之重氮甲烷處理所得羧酸以回收酯 **20a3**。

**步驟 4：**

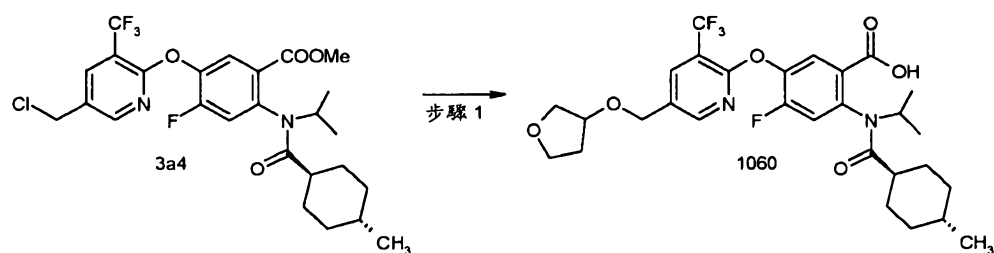
向 Boc-哌啶 **20a3** (119 mg, 0.19 mmol) 於 DCM (2 mL) 中之混合物中添加 TFA (2.5 mL)。在環境溫度下將混合物攪拌約 2 小時，隨後減壓濃縮。粗 TFA 鹽 **20a4** 未經進一步純化即用於下一步驟。

**步驟 5：**

向吡啶TFA鹽 **20a4** (60 mg, 0.09 mmol) 於 EtOH (2 mL) 中之混合物中添加甲醛 (37% 水溶液, 42  $\mu$ L, 0.52 mmol)、氰基硼氫化鈉 (35 mg, 0.55 mmol) 及 AcOH (100  $\mu$ L)。在環境溫度下, 將混合物攪拌隔夜。將 DMSO (2 mL) 添加至混合物中, 接著添加 5 N LiOH 水溶液 (0.5 mL, 2.5 mmol)。在環境溫度下, 將混合物攪拌隔夜。將混合物用 TFA 酸化, 隨後注射至製備 HPLC 上以分離化合物 **1059**。

### 實例 21A

#### 製備化合物 1060

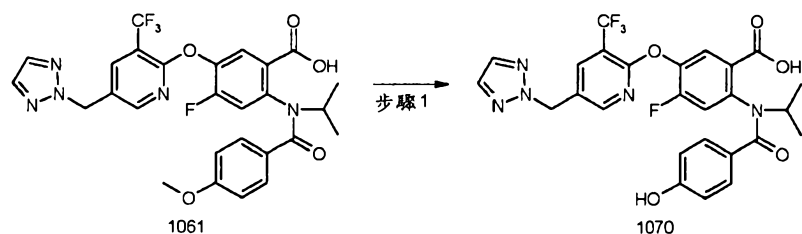


#### 步驟 1：

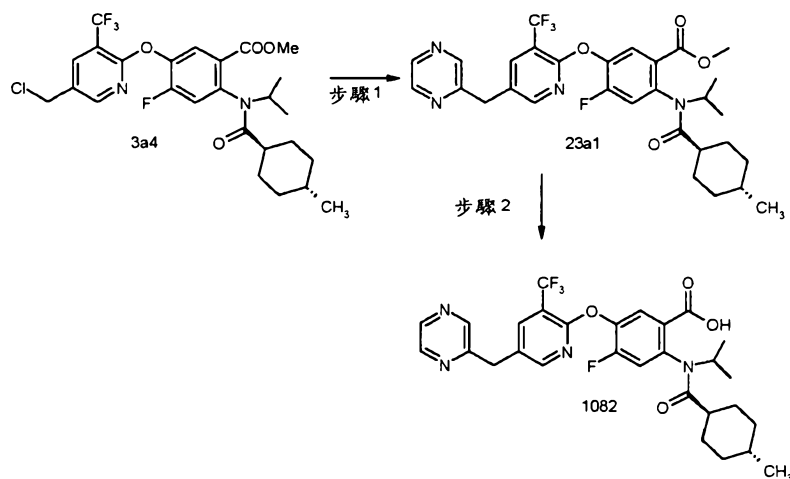
向 3-羥基四氫呋喃 (17 mg, 0.19 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之混合物中添加 NaH (95%, 5 mg, 0.22 mmol)。將混合物攪拌 15 分鐘, 之後添加於 DMF (1 mL) 中之苄基氯 **3a4** (35 mg, 0.06 mmol)。在 RT 下, 將混合物攪拌隔夜。添加甲醇 (0.5 mL)、水 (0.3 mL) 及 NaOH (10 N, 0.3 mL, 3.0 mmol) 且在 RT 下將混合物另外攪拌約 2.5 小時。將混合物用 TFA 酸化, 部分濃縮, 用 DMSO (1 mL) 稀釋, 隨後藉由製備 HPLC 純化以分離化合物 **1060**。

### 實例 22A

#### 製備化合物 1070

**步驟 1：**

向於無水 DCM(2 mL)中之化合物 **1061**(藉由方法 H 製備)(50 mg, 0.09 mmol)中添加  $\text{BBr}_3$ (於 DCM 中之 1.0 M 溶液, 435  $\mu\text{L}$ , 0.43 mL)。在環境溫度下將混合物攪拌 2 小時。減壓濃縮混合物, 隨後將殘餘物稀釋於 DMSO 中且注射至製備 HPLC 上以分離化合物 **1070**。

**實例 23A****方法 J****製備化合物 1082****步驟 1：**

向苺基氯 **3a4**(527 mg, 1.0 mmol)於無水 DMF 中之脫氣 ( $\text{N}_2$ ) 混合物中添加 2-三丁基錫烷基吡嗪(738 mg, 2.0 mmol)及肆(三苯基膦基)鈀(0)(116 mg, 0.1 mmol)。在微波爐中, 在  $120^\circ\text{C}$  下, 將混合物加熱約 20 分鐘。將混合物稀

釋於EtOAc/乙醚(100/50 ml)中且用水及鹽水洗滌。將有機相用MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，減壓移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(15% *i*-PrOH/Hex，隨後2:1 EtOAc/Hex)以分離**23a1**。

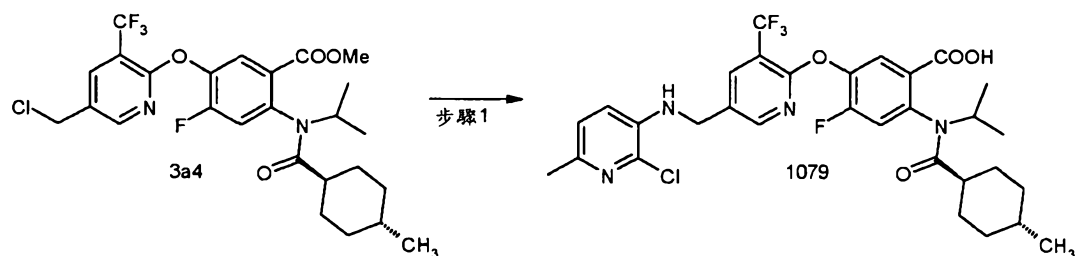
#### 步驟2：

向酯**23a1**(435 mg, 0.76 mmol)於THF(10 mL)、MeOH(2 mL)及水(1 mL)中之混合物中添加NaOH(10 N, 533  $\mu$ L, 5.3 mmol)。在環境溫度下將混合物攪拌隔夜。再添加NaOH(10 N, 354  $\mu$ L, 3.5 mmol)且繼續攪拌約6小時。將混合物於水(25 mL)與乙醚(50 mL)之間分溶。將水相用0.5 KHSO<sub>4</sub>稀釋，隨後用EtOAc(125 mL)萃取。隨後用水及鹽水洗滌有機相。將有機相用MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且減壓移除溶劑。對殘餘物進行製備HPLC以分離化合物**1082**。

#### 實例 23A

##### 方法 K

##### 製備化合物 1079



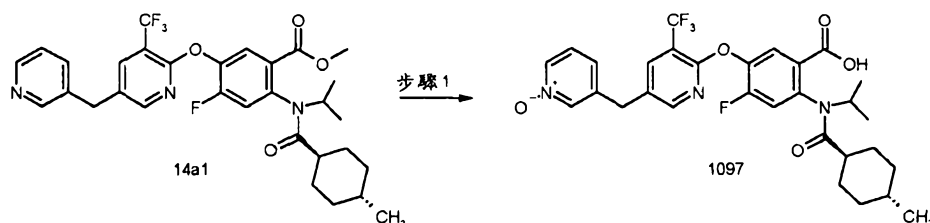
#### 步驟 1：

在DMF(1 mL)中，將苄基氯**3a4**(50 mg, 0.09 mmol)與3-胺基-2-氯-6-甲基吡啶(20 mg, 1.4 mmol)及DIPEA(30  $\mu$ L, 0.18 mmol)組合。將混合物加熱至回流且攪拌隔夜。

添加四氫呋喃(1 mL)及MeOH(1 mL)，接著添加NaOH水溶液(1 N，1 mL，2.0 mmol)，隨後在RT下，將混合物攪拌約14小時。將混合物用AcOH酸化，且藉由製備HPLC純化以分離化合物**1079**。

## 實例 24A

### 製備化合物 1097

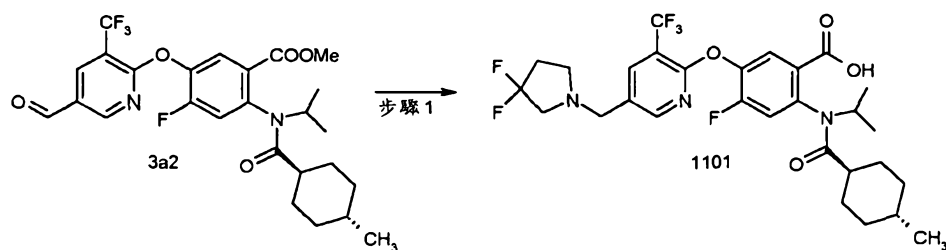


#### 步驟 1：

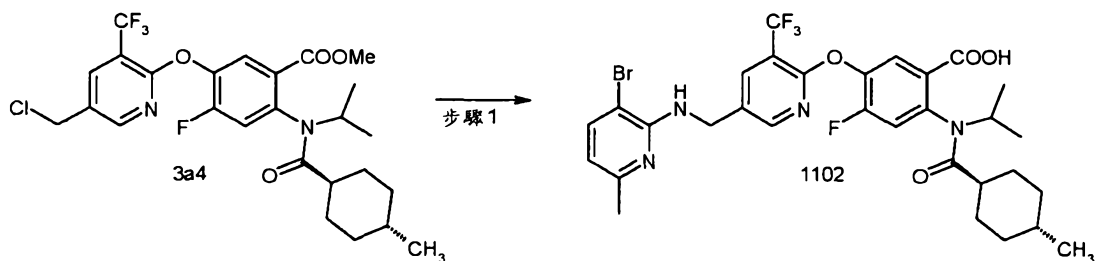
向酯**14a1**(83 mg，0.14 mmol)及無水DCM之混合物中添加m-CPBA(50 mg，0.25 mmol)。在N<sub>2</sub>下，在環境溫度下將混合物攪拌隔夜。將混合物稀釋於EtOAc(50 ml)中，隨後用水、10%硫代硫酸鈉水溶液、水、1 N NaOH、水及鹽水洗滌。將經組合之有機萃取物經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且減壓濃縮。隨後，將殘餘物稀釋於DMSO(2 mL)、MeOH(1 mL)及水(0.2 mL)中，之後添加NaOH水溶液(10 N，150 μL，1.5 mmol)。在環境溫度下將混合物攪拌隔夜，之後用TFA酸化，隨後濃縮且注射至製備HPLC上以分離化合物**1097**。

## 實例 25A

### 製備化合物 1101

**步驟 1：**

在 DCM(1 mL) 中，將醛 **3a2**(31 mg, 0.06 mmol) 與 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(13 mg, 0.09 mmol) 組合。向混合物中添加  $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (14 mg, 0.23 mmol) 且在 RT 下將混合物攪拌隔夜。將混合物稀釋於飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液中，隨後用 EtOAc( $\times 3$ ) 萃取。將經組合之有機萃取物經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾且減壓濃縮。向殘餘物中添加 THF(1.5 mL)、MeOH(0.75 mL) 及水(0.75 mL)，接著添加 NaOH(10 N, 60  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol)。在 RT 下，將混合物攪拌 3 天，之後用 AcOH 酸化，部分濃縮，隨後注射至製備 HPLC 上以分離化合物 **1101**。

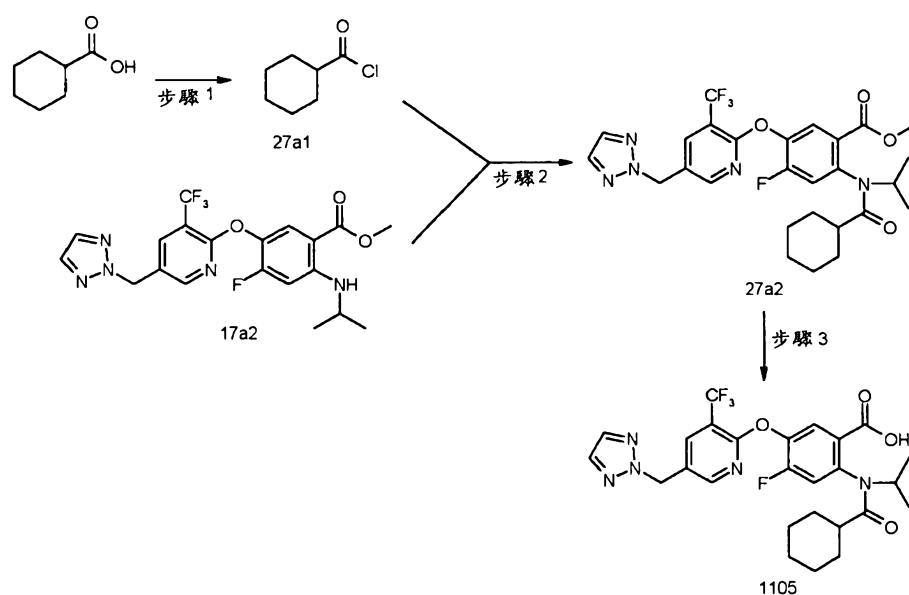
**實例 26A****製備化合物 1102****步驟 1：**

在 DMF(1 mL) 中，將苄基氯 **3a4**(59 mg, 0.11 mmol) 與 2-氨基-3-溴-6-甲基吡啶(30 mg, 0.16 mmol)、TBABr(7

mg, 0.02 mmol)及DIPEA(40  $\mu$ L, 0.22 mmol)組合。將混合物加熱至110 $^{\circ}$ C且攪拌1天。添加甲醇(0.5 mL)接著添加NaOH水溶液(1 N, 2 mL, 2.0 mmol), 隨後在RT下將混合物攪拌73小時。用AcOH(2 mL)酸化混合物, 隨後真空移除揮發性物質。將殘餘物溶解於AcOH(2.5 mL)中, 隨後注射至製備HPLC上以分離化合物**1102**。

### 實例 27A

#### 製備化合物 1105



#### 步驟 1：

如實例 1A 步驟 5 中所述, 自環己烷甲酸製備環己烷甲酰氯 **27a1**。

#### 步驟 2：

向苯胺 **17a2**(80 mg, 0.18 mmol)於無水DCE(2 mL)中之混合物中添加環己烷甲酰氯 **27a1**(181 mg, 1.2 mmol)及無水吡啶(171  $\mu$ L, 2.1 mmol)。在微波爐中在170 $^{\circ}$ C下, 將混合物加熱30分鐘。將混合物稀釋於EtOAc中, 隨後用飽和

NaHCO<sub>3</sub>水溶液及鹽水洗滌。將有機相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且過濾。將矽膠添加至溶液中且隨後將其真空濃縮。對矽膠乾式充填之化合物進行急驟層析(於Hex中之30至90% EtOAc)以得到化合物**27a2**。

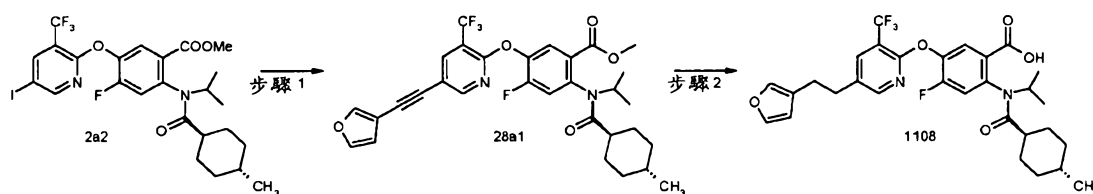
### 步驟3：

向酯**27a2**(43 mg, 0.08 mmol)於DMSO(0.5 mL)及THF(1.5 mL)中之混合物中添加NaOH(5 N, 153  $\mu$ L, 0.76 mmol)。將混合物加熱至50°C且攪拌約1小時。添加乙酸(0.5 mL)及MeCN(1 mL)且將混合物注射至製備HPLC上以分離化合物**1105**。

## 實例 28A

### 方法 L

### 製備化合物 1108

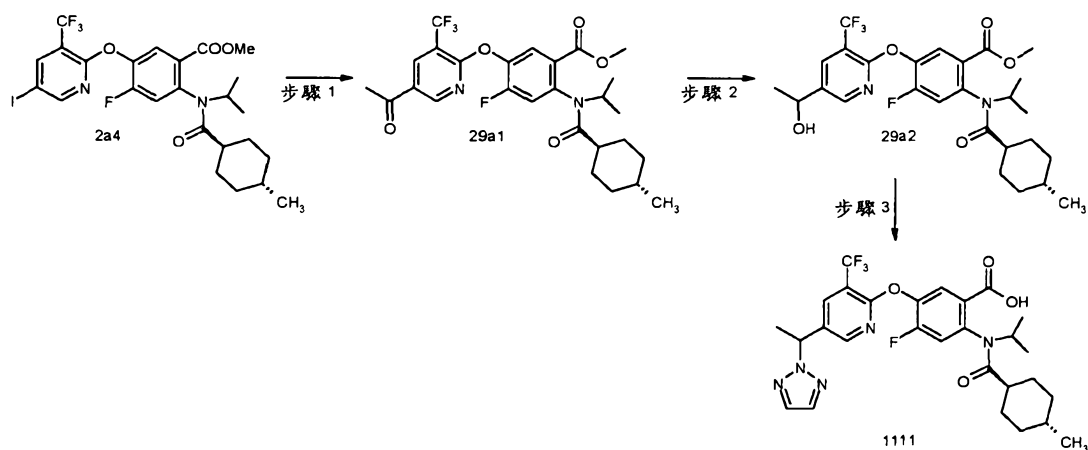


### 步驟1：

在無水DMF(1 mL)中，將碘化物**2a2**(65 mg, 0.10 mmol)與呋喃-3-基乙炔基三甲基矽烷(30 mg, 0.15 mmol)、碘化亞銅(2 mg, 0.01 mmol)、三乙胺(70  $\mu$ L, 0.52 mmol)、TBAF(1.0 M於THF中, 110  $\mu$ L, 0.11 mmol)及(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Pd(12 mg, 0.01 mmol)。在微波爐中，在120°C下，將混合物加熱10分鐘。將粗反應混合物直接裝載至矽膠濾筒上且在combiflash上純化以獲得炔**28a1**。

**步驟 2：**

向酯 **28a1** (35 mg, 0.06 mmol) 於 EtOH (3 mL) 中之混合物中添加 10% Pd/C (35 mg)。將氫氣鼓泡通過混合物 5 分鐘，之後在 1 atm 之  $H_2$  下將混合物攪拌約 2 小時。將混合物經由矽藻土過濾且濃縮。在實例 14A 步驟 2 中所述之條件下將粗產物皂化以得到化合物 **1108**。

**實例 29A****製備化合物 1111****步驟 1：**

在 DMF (2 mL) 中，將碘化物 **2a4** (338 mg, 0.54 mmol) 與乙基乙烯基醚 (520  $\mu$ L, 5.4 mmol)、 $Pd(OAc)_2$  (12 mg, 0.05 mmol)、 $PPh_3$  (29 mg, 0.11 mmol) 及  $K_2CO_3$  (83 mg, 0.6 mmol) 組合。在微波中將混合物加熱至  $200^\circ C$  歷時 2 分鐘。混合物冷卻至環境溫度後，添加 HCl (4.0 M 於二噁烷中, 1 mL) 且在環境溫度下將混合物攪拌 1 小時。將混合物傾入飽和  $NaHCO_3$  水溶液中且用 DCM ( $\times 3$ ) 萃取。將經組合之有機萃取物用鹽水洗滌，隨後經  $MgSO_4$  乾燥，過濾且減壓濃

縮。粗**29a1**未經進一步純化即加以利用。

### 步驟 2：

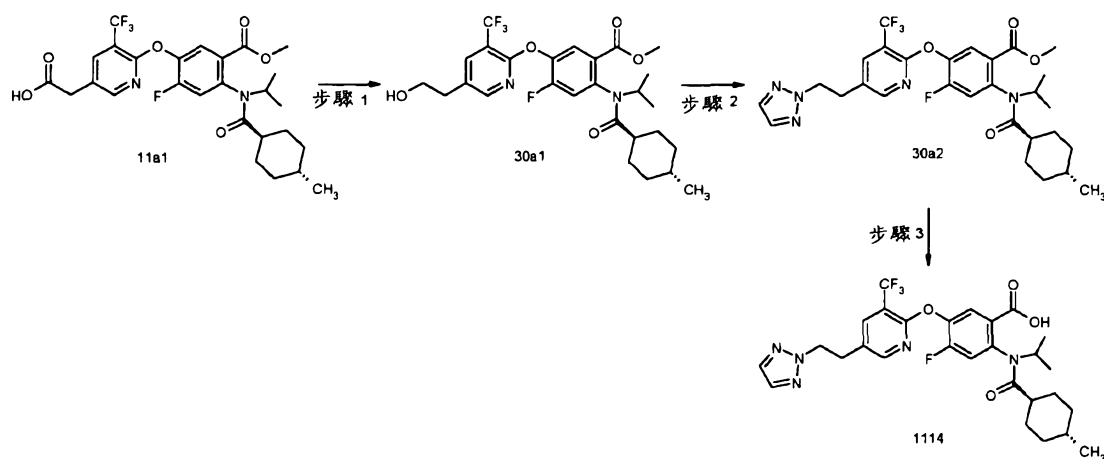
向甲基酮**29a1**(292 mg, 0.54 mmol)於DCM(10 mL)中之混合物中添加 $\text{NaBH}_4$ (103 mg, 2.7 mmol)。在環境溫度下，將混合物攪拌隔夜。將混合物傾入飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液中且用DCM( $\times 3$ )萃取。將經組合之有機萃取物用鹽水洗滌，隨後經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟層析(於Hex中之5至70% EtOAc)純化得到醇**29a2**。

### 步驟 3：

如實例 16A 步驟 2 中所述進行光延反應(Mitsunobu reaction)，接著如實例 14A 步驟 2 中所述進行皂化提供化合物**1111**。

## 實例 30A

### 製備化合物 1114



### 步驟 1：

向於THF(5 mL)中在 $0^\circ\text{C}$ 及攪拌下之酸**11a1**(500 mg, 0.90 mmol)中添加 $\text{BH}_3$ -THF複合物(於THF中之1.0 M溶液, 2.25

mL, 2.25 mmol)。使溶液溫至環境溫度，隨後另外攪拌隔夜。藉由傾入水中來中止混合物。用EtOAc(×2)萃取水性混合物，隨後將經組合之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且減壓濃縮。醇**30a1**未經進一步純化即加以利用。

### 步驟2：

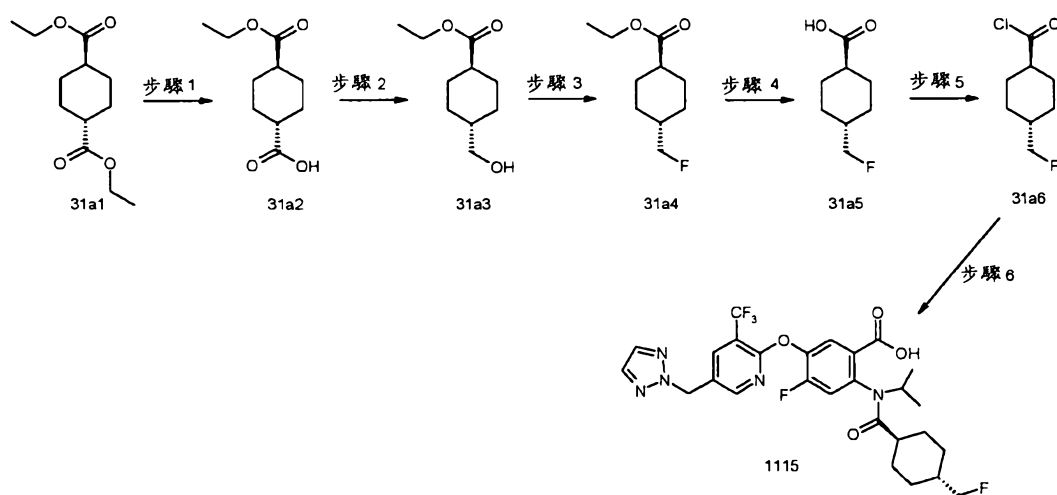
如實例16A步驟2中所述進行光延反應將醇**30a1**轉化成苺基三唑**30a2**。

### 步驟3：

如實例14A步驟2中執行皂化將酯**30a2**轉化成化合物**1114**。

## 實例31A

### 製備化合物1115



### 步驟1：

向二甲基-反環己烷二羧酸酯**31a1**(30.0 g, 150 mmol)於MeOH(750 mL)中之混合物中添加於水(40 mL)中之NaOH(6.0 g, 150 mmol)。在環境溫度下將混合物攪拌1

天，之後部分減壓濃縮。在水中稀釋後，用 EtOAc( $\times 3$ )萃取混合物以分離未反應之 **31a1**。使用 1 N HCl 將水相之 pH 值調整至 1，隨後用 EtOAc( $\times 3$ )萃取。將經組合之有機萃取物經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且減壓濃縮。酸 **31a2** 未經進一步純化即加以利用。

#### 步驟 2：

將酸 **31a2** (24.7 g, 123 mmol)、無水 THF (1.2 L) 及  $\text{NEt}_3$  (18.5 mL, 133 mmol) 之混合物急冷至  $-5^\circ\text{C}$ 。緩慢添加氯甲酸乙酯 (12.7 mL, 133 mmol)，將溫度維持在  $-5^\circ\text{C}$  與  $0^\circ\text{C}$  之間。1 小時後，將混合物過濾，隨後在  $10^\circ\text{C}$  下，經由套管添加至  $\text{NaBH}_4$  (10.1 g, 266 mmol) 於水 (400 mL) 中之混合物中。隨後藉由用 1 N HCl 調整混合物之 pH 值來中止反應。用 EtOAc 將混合物分溶。將有機相經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟層析 (於 Hex 中之 13 至 33% EtOAc) 純化得到醇 **31a3**。

#### 步驟 3：

向醇 **31a3** (5.67 g, 32.9 mmol) 於 DCM (300 mL) 中之混合物中添加三氟化二乙基胺基硫 (4.7 mL, 36 mmol)。在 RT 下，將混合物攪拌 4 小時，之後經由矽膠墊過濾 (用 1:1 Hex/DCM 洗滌)。將經過濾之混合物減壓濃縮，隨後進行急驟層析以分離氟-衍生物 **31a4**。

#### 步驟 4：

向酯 **31a4** (2.32 g, 13.3 mmol) 於 THF (60 mL) 及水 (50 mL) 中之混合物中添加氫氧化鋰單水合物 (0.67 g, 16 mmol)。

在 RT 下將混合物攪拌 6 小時，之後用 1 N HCl 將混合物之 pH 值調整至 1。用 EtOAc 分溶混合物且將有機相分離，隨後經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟層析(於 Hex 中之 25 至 50% EtOAc)純化得到酸 **31a5**。

#### 步驟 5：

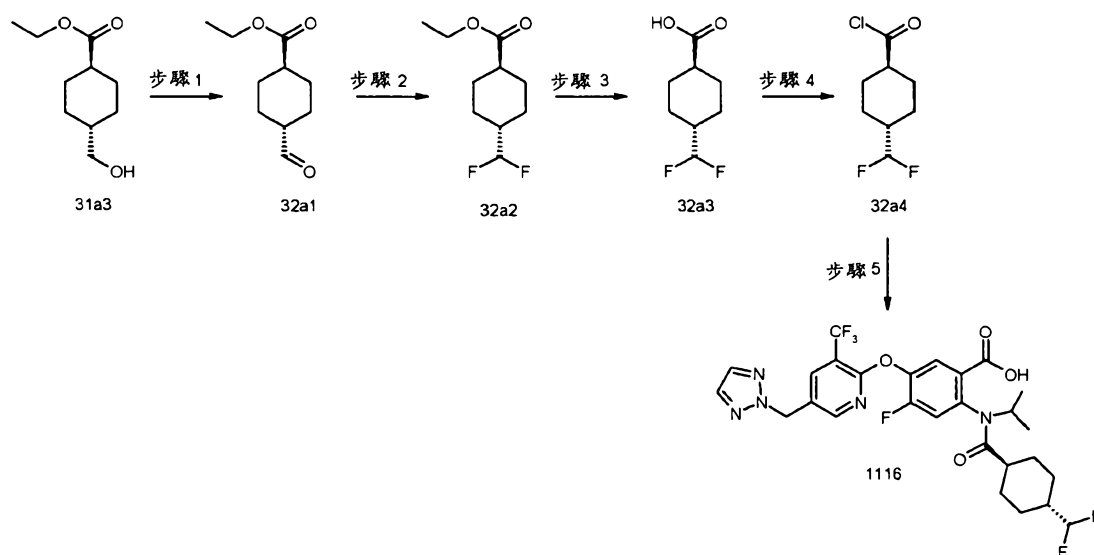
使用實例 1A 步驟 5 中所述之條件將酸 **31a5** 轉化成酸氯化物 **31a6**。

#### 步驟 6：

如方法 H 中所示，執行 **31a6** 及苯胺 **17a3** 之偶合以產生 **1115**。

### 實例 32A

#### 製備化合物 1116



#### 步驟 1：

在 DMSO (200 mL) 中將醇 **31a3** (7.10 g, 41.2 mmol) 與 NEt<sub>3</sub> (17.2 mL, 124 mmol) 組合。逐份添加三氧化硫吡啶複合物 (16.40 g, 103.1 mmol, 2.5 當量) 且在 RT 下將所得混合

物攪拌4 h。用水中止反應且將混合物在EtOAc與水之間分溶。將有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且減壓濃縮。對殘餘物進行急驟層析分離(己烷：EtOAc 10:1至5:1)以分離醛**32a1**。

**步驟2：**

向醛**32a1**(4.00 g, 23.5 mmol)於DCM(110 mL)中之混合物中添加三氟化二乙基胺基硫(3.4 mL, 26 mmol)。在RT下，將混合物攪拌約5小時，之後經由矽膠墊過濾(用DCM洗滌)。將經過濾之混合物減壓濃縮，隨後進行急驟層析(2:1 EtOAc/Hex)以分離二氟-衍生物**32a2**。

**步驟3：**

在實例31A步驟4中所報導之條件下，將酯**32a2**皂化以提供酸**32a3**。

**步驟4：**

使用實例1A步驟5中所述之條件將酸**32a3**轉化成酸氯化物**32a4**。

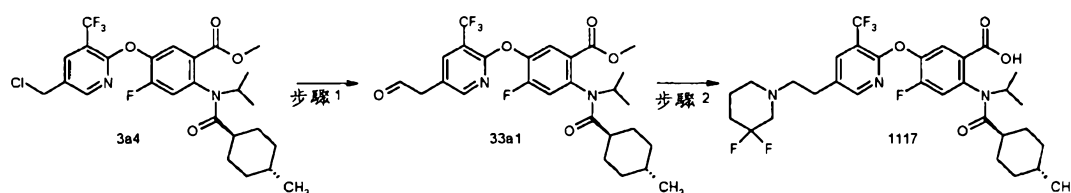
**步驟5：**

如方法H中所示，執行**32a4**及苯胺**17a3**之偶合以產生**1116**。

**實例33A**

**方法M**

**製備化合物1117**



### 步驟 1：

參考文獻：Baillargeon, V. P.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 452。

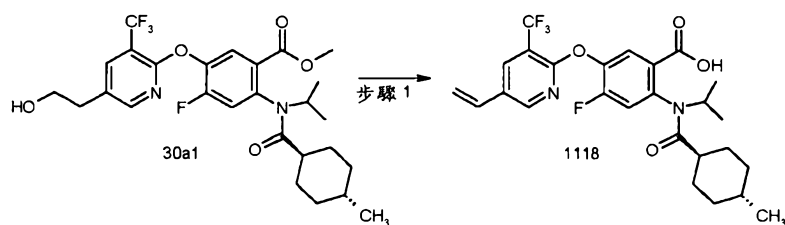
向苄基氯 **3a4** (1.0 g, 1.8 mmol) 於 THF (10 mL) 中之混合物中添加  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (636 mg, 0.55 mmol)。用 CO 淨化容器。將混合物溫至  $50^\circ\text{C}$ ，且同時將 CO 直接鼓泡至反應混合物中，使用注射器泵，經 2 小時添加於 THF (60 mL) 中之  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (543  $\mu\text{L}$ , 2.0 mmol)。在  $50^\circ\text{C}$  下，再繼續攪拌 18 小時。減壓濃縮反應混合物且對殘餘物進行急驟層析 (10 至 100% EtOAc/Hex) 以得到醛 **33a1**。

### 步驟 2：

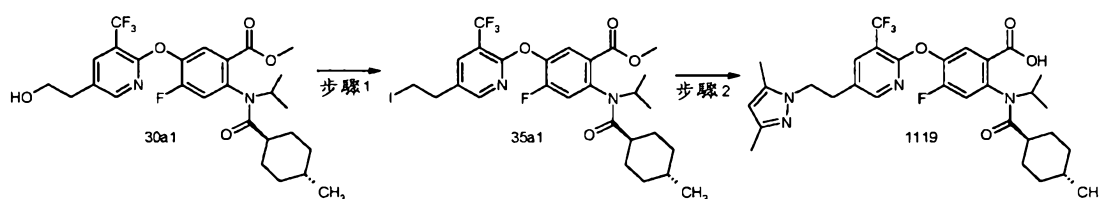
向醛 **33a1** (40 mg, 0.07 mmol) 及 3,3-二氟哌啶鹽酸鹽 (47 mg, 0.30 mmol) 於 DCM (1 mL) 中之混合物中添加  $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$  (31 mg, 0.15 mmol)。在 RT 下，將混合物攪拌約 18 小時。添加四氫呋喃 (2 mL)、MeOH (1 mL)、NaOH (1 N, 1 mL, 1.0 mmol) 及 LiOH-H<sub>2</sub>O (15 mg, 0.35 mmol) 且將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮，溶解於 AcOH (2.5 mL) 中，過濾，隨後注射至製備 HPLC 上以分離化合物 **1117**。

### 實例 34A

#### 製備化合物 1118

**步驟 1：**

使用實例 30A 步驟 2 中所述之光延條件，將化合物 **1118** 與醇 **30a1** 分離。

**實例 35A****製備化合物 1119****步驟 1：**

在 DCM(1 mL) 中，將醇 **30a1**(76 mg, 0.14 mmol) 與  $\text{Ph}_3\text{P}$ (44 mg, 0.17 mmol) 及咪唑(14 mg, 0.21 mmol) 組合。將混合物急冷至  $0^\circ\text{C}$  且添加  $\text{I}_2$ (43 mg, 0.17 mmol)。使混合物溫至 RT 且攪拌隔夜。濃縮反應混合物且對殘餘物進行急驟層析(5 至 50% EtOAc/Hex)以分離碘化物 **35a1**。

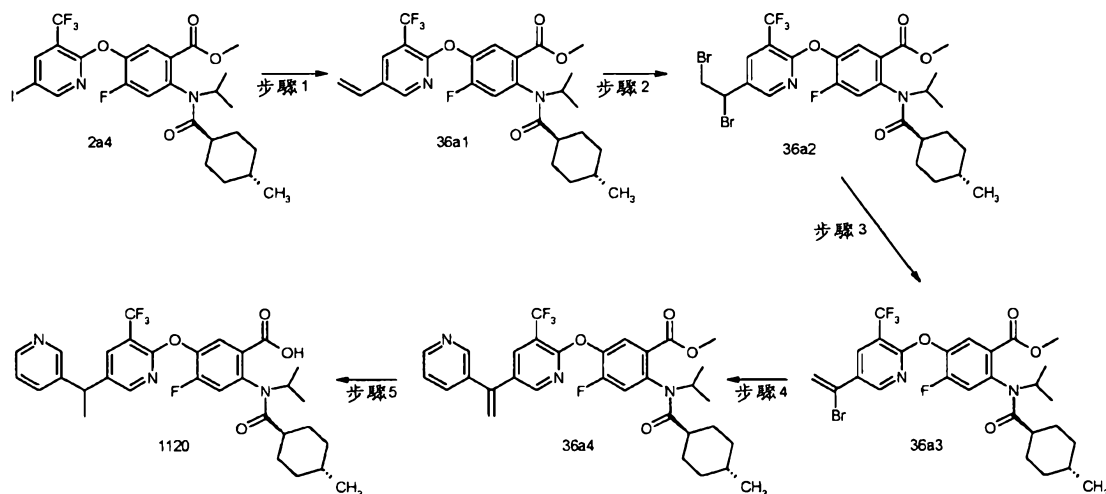
**步驟 2：**

向碘化物 **35a1**(30 mg, 0.05 mmol) 於 DMF(0.5 mL) 中之混合物中添加 3,5-二甲基吡唑(5 mg, 0.06 mmol) 及 DIPEA(12  $\mu\text{L}$ , 0.07 mmol)。將混合物溫至  $70^\circ\text{C}$  且攪拌 2 小時。添加四氫呋喃(1 mL)、MeOH(0.5 mL)、NaOH(1 N, 1 mL, 1.0 mmol) 及 LiOH-H<sub>2</sub>O(10 mg, 0.25 mmol) 且在 RT 下將混合物攪拌 3 小時。將混合物濃縮，溶解於 AcOH(2.5

mL) 中，過濾，隨後注射至製備 HPLC 上以分離化合物 1119。

### 實例 36A

#### 製備化合物 1120



#### 步驟 1：

向碘化物 **2a4** (15 g, 24 mmol) 於無水 THF (300 mL) 中之脫氣 (Ar) 混合物中添加  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (0.84 g, 1.2 mmol) 及三丁基乙烯基錫 (9.2 g, 29 mmol)。將混合物加熱至  $70^\circ\text{C}$  且攪拌隔夜。減壓濃縮混合物且對殘餘物進行急驟層析 (5 至 15% EtOAc/Hex) 以得到中間體 **36a1**。

#### 步驟 2：

向烯 **36a1** (350 mg, 0.67 mmol) 於無水  $\text{CHCl}_3$  (3 mL) 中之混合物中添加  $\text{Br}_2$  (124  $\mu\text{L}$ , 2.4 mmol)。在 RT 下將混合物攪拌約 2.5 小時，之後稀釋於 EtOAc 中且用水、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、水及鹽水洗滌。將有機相用  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾且減壓濃縮以提供二溴化物 **36a2**，其未經進一步純化即加以利用。

**步驟3：**

向二溴化物 **36a2** (400 mg, 0.59 mmol) 於無水 MeCN (20 mL) 中之混合物中添加 DBU (132  $\mu$ L, 0.88 mmol)。在 RT 下將混合物攪拌 15 分鐘，之後稀釋於 EtOAc 中且用 10% 檸檬酸水溶液、水、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、水及鹽水洗滌。將有機相用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且減壓濃縮以提供乙烯基溴化物 **36a3**，其未經進一步純化即加以利用。

**步驟4：**

使用實例 14A 步驟 1 中所述之方案，將乙烯基溴化物 **36a3** 與 3-吡啶基硼酸偶合以形成 **36a4**。

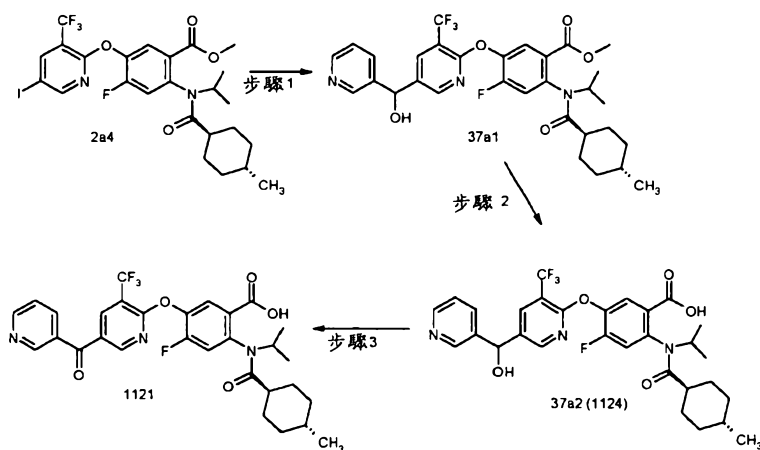
**步驟5a：**

使用實例 28A 步驟 2 中所述之方案將烯 **36a4** 氫化。

**步驟5b：**

向氫化產物 (42 mg, 0.07 mmol) 於 DMSO (1 mL) 及水 (0.1 mL) 中之混合物中添加 NaOH 水溶液 (1 N, 350  $\mu$ L, 0.35 mmol)。在 RT 下將混合物攪拌隔夜，之後用 TFA 酸化，隨後注射至製備 HPLC 上以分離化合物 **1120**。

**實例 37A****製備化合物 1121**



### 步驟 1：

參考文獻：Bérillon, L.; Leprêtre, A.; Turck, A.; Plé, N.; Quéguiner, G.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Synlett* **1998**, 1359。

向碘化物 **2a4** (250 mg, 0.40 mmol) 於無水 THF (8 mL) 中之冷卻至  $-40^{\circ}\text{C}$  之混合物中添加 *i*-Pr-MgCl (2 M 於 THF 中, 220  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol)。在  $-40^{\circ}\text{C}$  下，將混合物攪拌 30 分鐘，之後添加於 THF (0.2 mL) 中之 3-吡啶基甲醛 (57  $\mu\text{L}$ , 0.60 mmol)。在  $-40^{\circ}\text{C}$  下，將混合物攪拌約 2 小時，之後溫至 RT。將混合物稀釋於 EtOAc 中且用鹽水洗滌。將有機相用  $\text{MgSO}_4$  乾燥且過濾。添加矽膠且減壓移除溶劑。藉由急驟層析純化矽膠乾式充填之化合物以得到醇 **37a1**。

### 步驟 2：

使用實例 36A 步驟 5b 中所述之方案將酯 **37a1** 皂化成酸 **37a2**。

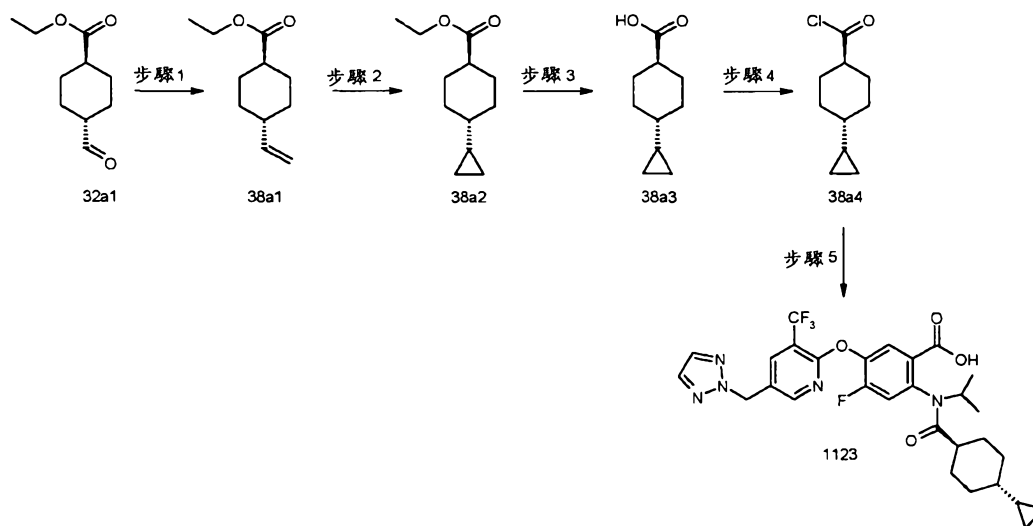
### 步驟 3：

向中間體 **37a2** (64 mg, 0.11 mmol) 於 DCM (2 mL) 中之混合物中添加  $\text{MnO}_2$  (190 mg, 2.2 mmol)。在 RT 下將混合物攪拌隔夜，之後經由矽藻土過濾 (用 DMC 及 EtOAc 洗滌)。減

壓濃縮濾液且將殘餘物溶解於DMSO中，隨後注射至製備HPLC上以分離化合物**1121**。

### 實例 38A

#### 製備化合物 1123



#### 步驟 1：

向  $\text{CH}_3\text{P}^+\text{Ph}_3 \text{Br}^-$  (9.9 g, 28 mmol) 於無水 THF (200 mL) 中之混合物中添加  $n\text{-BuLi}$  (2.5 M 於己烷中, 11.1 mL, 28 mmol)。在 RT 下將混合物攪拌 20 分鐘，之後急冷至  $10^\circ\text{C}$ 。添加於 THF (50 mL) 中之醛 **32a1** (4.7 g, 28 mmol)。使混合物溫至 RT 且攪拌 4 小時。將混合物過濾 (用 THF 洗滌) 且減壓濃縮濾液。對殘餘物進行急驟層析 (1:8 EtOAc/Hex) 以分離烯 **38a1**。

#### 步驟 2：

向烯 **38a1** (3.3 g, 20 mmol) 於無水 DCE (100 mL) 中之冷卻至  $0^\circ\text{C}$  之混合物中添加  $\text{ZnEt}_2$  (1.0 M 於己烷中, 59 mL, 59 mmol)，接著添加  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (8.6 mL, 118 mmol)。在  $0^\circ\text{C}$  下，

將混合物攪拌約2小時，隨後在RT下再攪拌3小時。藉由添加飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液來中止反應且將所得混合物在DCM與水之間分溶。將有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且減壓濃縮。將殘餘物稀釋於EtOAc中且經由矽膠墊過濾(用EtOAc洗滌)。將濾液濃縮以得到環丙烷**38a2**。

### 步驟3：

在實例31A步驟4中所報導之條件下，將酯**38a2**皂化以提供酸**38a3**。

### 步驟4：

使用實例1A步驟5中所述之條件將酸**38a3**轉化成酸氯化物**38a4**。

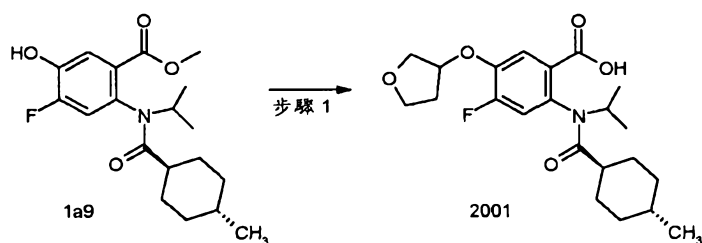
### 步驟5：

如實例27A步驟1及3中所示執行**38a4**及苯胺**17a3**之偶合及皂化以產生**1123**。

## 實例39A

### 方法N

### 製備化合物2001



### 步驟1a：

在RT下，向酚**1a9**(30 mg, 0.09 mmol)於THF(1 mL)中之混合物中添加3-羥基四氫呋喃(12  $\mu$ L, 0.14 mmol)、

$\text{PPh}_3$  (35 mg, 0.14 mmol) 及 DEAD (24  $\mu\text{L}$ , 0.14 mmol)。在 RT 下將混合物攪拌 30 分鐘，之後添加矽膠且減壓移除溶劑。藉由 combiflash (10 至 60% EtOAc/Hex) 純化矽膠乾式充填之化合物以分離 THF-乙醚中間體。

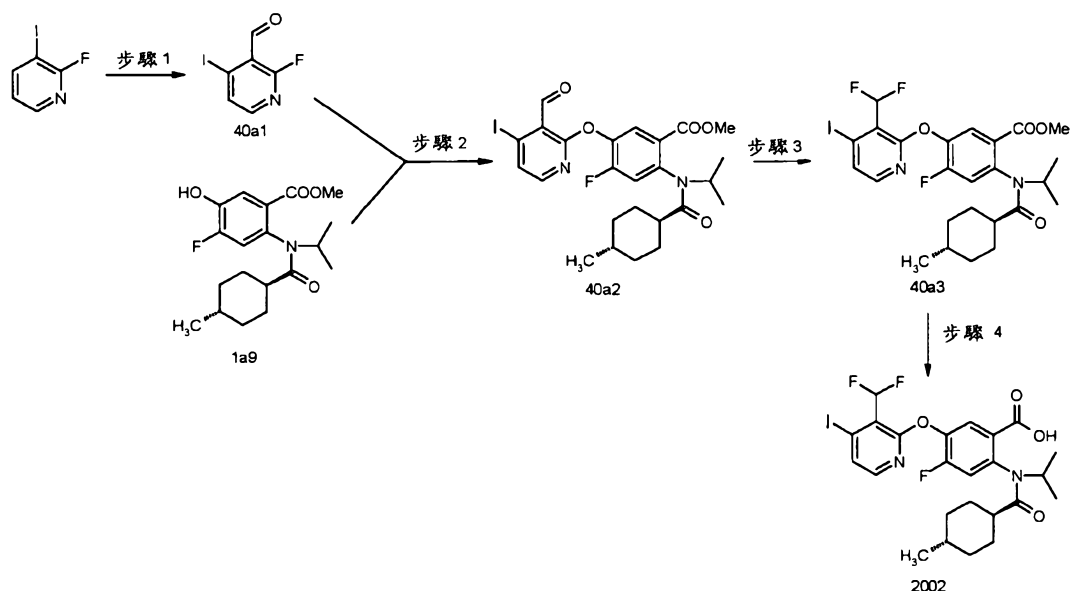
#### 步驟 1b：

使用實例 36A 步驟 5b 中所述之條件使酯中間體皂化以產生化合物 **2001**。

#### 實例 40

#### 方法 O

#### 製備化合物 2002



#### 步驟 1：

參考文獻：Rocca, P.; Cochenec, C.; Marsais, F.; Thomas-dit-Dumont, L.; Mallet, M.; Godard, A.; Queguiner, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7832-7838。

藉由在 0°C 下，向二異丙胺 (0.21 mL, 1.5 mmol) 於 THF (10 mL) 中之混合物中逐滴添加 BuLi (1.6 M, 0.89

mL, 1.4 mmol)來製備LDA。將LDA混合物冷卻至-78°C, 隨後經5分鐘緩慢添加至2-氟-3-碘吡啶(300 mg, 1.35 mmol)於THF(5 mL)中之混合物中。在-78°C下, 將混合物攪拌約1.5小時, 隨後添加於THF(1.0 mL)中之甲酸乙酯(0.12 mL, 1.5 mmol)。繼續攪拌, 同時經約1小時使混合物緩慢溫至-50°C, 此時將反應傾入H<sub>2</sub>O中。用Et<sub>2</sub>O萃取水性混合物(3×), 隨後將經組合之有機萃取物用鹽水洗滌, 經MgSO<sub>4</sub>乾燥, 過濾且減壓濃縮。藉由急驟層析(於Hex中之15至20% Et<sub>2</sub>O)純化得到醛**40a1**。

#### 步驟2:

如實例2A步驟3中所述來執行酚**1a9**與氟吡啶**40a1**之S<sub>N</sub>Ar偶合以產生中間體**40a2**。

#### 步驟3:

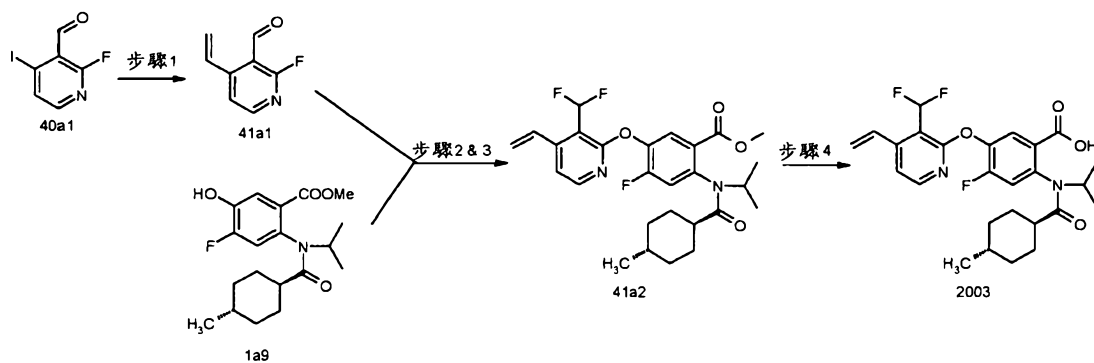
向化合物**40a2**(345 mg, 0.59 mmol)及DCM(1 mL)之混合物中添加Deoxofluor™(0.5 mL, 2.7 mmol)。將混合物溫至50°C且攪拌約45分鐘, 之後用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液小心中止。用EtOAc萃取水性混合物(3×), 隨後將經組合之有機萃取物經MgSO<sub>4</sub>乾燥, 過濾且減壓濃縮。藉由急驟層析純化得到二氟甲基衍生物**40a3**。

#### 步驟4:

在實例14A步驟2中所述之條件下使化合物**40a3**皂化以提供**2002**。

### 實例41

#### 製備化合物2003



### 步驟 1：

在 DMF(2 mL) 中，將醛 **40a1**(52 mg, 0.21 mmol) 與 4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,2-二側氧基硼戊烷(53  $\mu$ L, 0.31 mmol)及肆(三苯基膦基)鈀(0)(24 mg, 0.02 mmol)組合。添加  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液(2.0 M, 0.4 mL, 0.83 mmol)，隨後在  $120^\circ\text{C}$  下將混合物加熱 10 分鐘。將混合物稀釋於水中，隨後用 EtOAc 萃取(3 $\times$ )。將經組合之有機萃取物經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟層析純化得到烯衍生物 **41a1**。

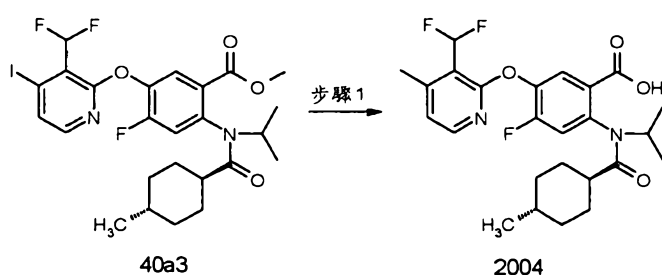
### 步驟 2、3 及 4：

實例 40 之步驟 2、3 及 4 提供化合物 **2003**。

### 實例 42

#### 方法 P

#### 製備化合物 2004



### 步驟 1：

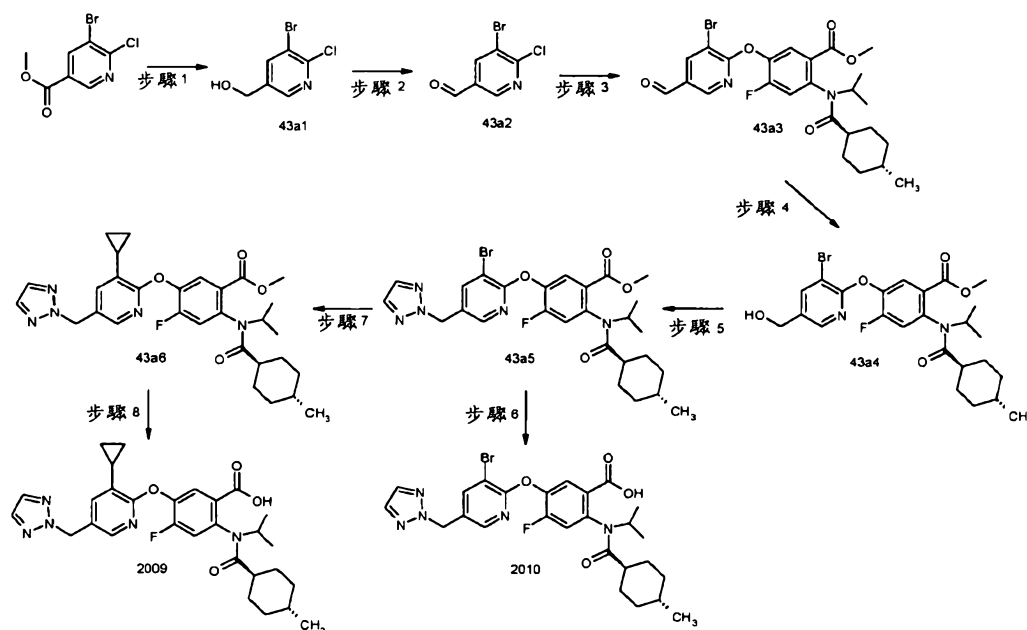
參考文獻：Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1871。

在 DMF (1 mL) 中，將碘化物 **40a3** (16 mg, 0.03 mmol) 與甲酞酸 (2 mg, 0.04 mmol) 及雙(三第三丁基丁基膦基)鉀 (0) (1 mg, 0.003 mmol) 組合。添加  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (2.0 M, 30  $\mu\text{L}$ , 0.05 mmol)，隨後在  $150^\circ\text{C}$  下將混合物加熱約 12 分鐘。將混合物稀釋於 EtOAc 中，隨後用水及鹽水洗滌。將有機相經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾且減壓濃縮。

在實例 14A 步驟 2 中所述之條件下將粗產物皂化以提供化合物 **2004**。

### 實例 43A

### 製備化合物 2009 及 2010



### 步驟 1：

向 5-溴-6-氯菸鹼酸甲酯 (542 mg, 2.2 mmol) 於乙醚 (10 mL) 中之急冷至  $0^\circ\text{C}$  之混合物中添加  $\text{LiAlH}_4$  (99 mg, 2.6

mmol)。使混合物溫至環境溫度且攪拌隔夜。將混合物傾入飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液中且用EtOAc萃取。將有機相用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液及鹽水洗滌，隨後經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟層析(於Hex中之50至75% EtOAc)純化得到醇**43a1**。

#### 步驟2：

向醇**43a1**(352 mg, 1.6 mmol)於DCM(10 mL)中之急冷至 $0^\circ\text{C}$ 之混合物中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(738 mg, 1.7 mmol)。在 $0^\circ\text{C}$ 下將混合物攪拌15分鐘。將混合物傾入飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液中且用EtOAc萃取。將有機相用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液及鹽水洗滌，隨後經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟層析(於Hex中之0至10% EtOAc)純化得到醛**43a2**。

#### 步驟3：

在DMSO(3 mL)中，將醛**43a2**(260 mg, 1.0 mmol)與酚**1a9**(403 mg, 1.2 mmol)及碳酸鉍(442 mg, 1.4 mmol)組合。將混合物加熱至 $50^\circ\text{C}$ 且攪拌約2小時。將混合物傾入飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液中且用EtOAc萃取。將有機相用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液及鹽水洗滌，隨後經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟層析(於Hex中之20至90% EtOAc)純化得到醛**43a3**。

#### 步驟4：

如實例3A步驟3中所述來執行醛**43a3**至醇**43a4**之還原。

#### 步驟5：

如實例16A步驟2中所述之光延反應將醇**43a4**轉化成苺基三唑**43a5**。

**步驟6：**

向酯**43a5**(40 mg, 0.07 mmol)於THF(0.5 mL)及DMSO(0.2 mL)中之混合物中添加NaOH水溶液(5 M, 150  $\mu$ L, 0.75 mmol)。將混合物溫至50°C且攪拌約1小時。將混合物用AcOH(0.5 mL)酸化，隨後注射至製備HPLC上以分離化合物**2010**。

**步驟7：**

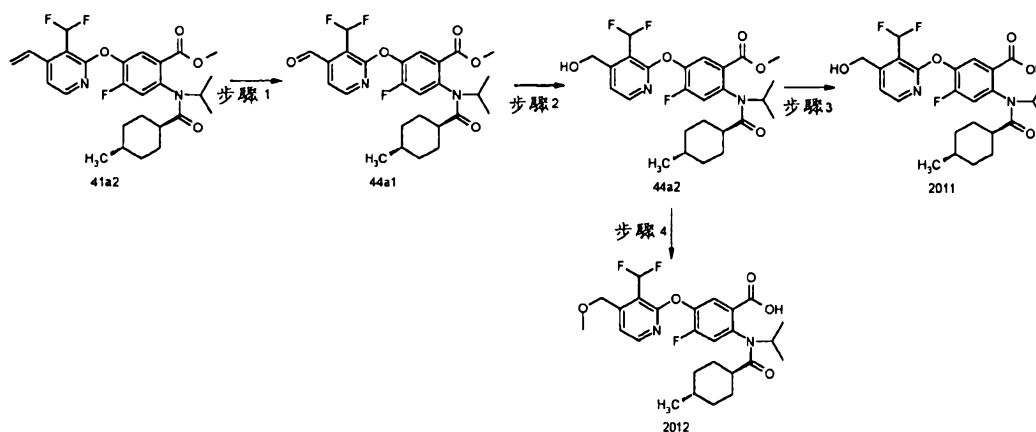
在螺旋帽密封之小瓶中，在DMF(3 mL)中，將溴化物**43a5**(100 mg, 0.17 mmol)與三環丙基鉍(90 mg, 0.27 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(47 mg, 0.34 mmol)組合。用Ar噴射小瓶10分鐘，之後添加(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd(20 mg, 0.02 mmol)。將混合物加熱至100°C且攪拌約2小時。將混合物稀釋於EtOAc(90 mL)且用水(50 mL×3)及鹽水(50 mL)洗滌，隨後經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟層析(於Hex中之20至80% EtOAc)純化得到環丙基衍生物**43a6**。

**步驟8：**

如步驟6中所執行之皂化將酯**43a6**轉化成化合物**2009**。

**實例44**

**製備化合物2011及2012**



### 步驟 1：

向烯 **41a2** (270 mg, 0.53 mmol) 於二噁烷 (4 mL) 及水 (2 mL) 中之混合物中添加 OsO<sub>4</sub> (2.5% 於 t-BuOH 中, 540  $\mu$ L, 0.05 mmol), 接著逐份添加 NaIO<sub>4</sub> (343 mg, 1.6 mmol)。在 RT 下, 將混合物攪拌 2 天。將反應混合物在飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液中稀釋, 隨後用 EtOAc ( $\times 3$ ) 萃取。將經組合之有機萃取物經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且過濾。將矽膠添加至濾液中且減壓移除溶劑。藉由 combiflash 純化矽膠乾式充填之化合物以提供醛 **44a1**。

### 步驟 2：

在實例 3A 步驟 3 中所述之條件下將醛 **44a1** 還原成醇 **44a2**。

### 步驟 3：

在實例 14A 步驟 2 中所述之條件下使中間體 **44a2** 皂化以提供 **2011**。

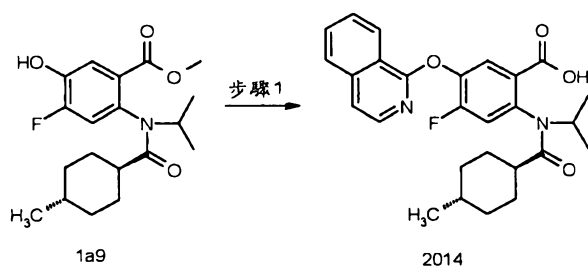
### 步驟 4：

向醇 **44a2** (28 mg, 0.05 mmol) 於無水 THF (1 mL) 中之冷卻至 -78°C 之混合物中添加 NaHMDS (1.0 M 於 THF 中, 65

$\mu\text{L}$ ，0.07 mmol)。在  $-78^{\circ}\text{C}$  下，將混合物攪拌約30分鐘，之後添加 MeI (7  $\mu\text{L}$ ，0.11 mmol) 且使混合物溫至 RT。將混合物攪拌5天，之後添加 MeOH (0.5 mL)、水 (0.5 mL) 及 NaOH 水溶液 (10 N，11  $\mu\text{L}$ ，0.11 mmol)。將反應混合物用 AcOH 酸化，部分濃縮，隨後注射至製備 HPLC 上以分離化合物 2012。

#### 實例 45

##### 製備化合物 2014



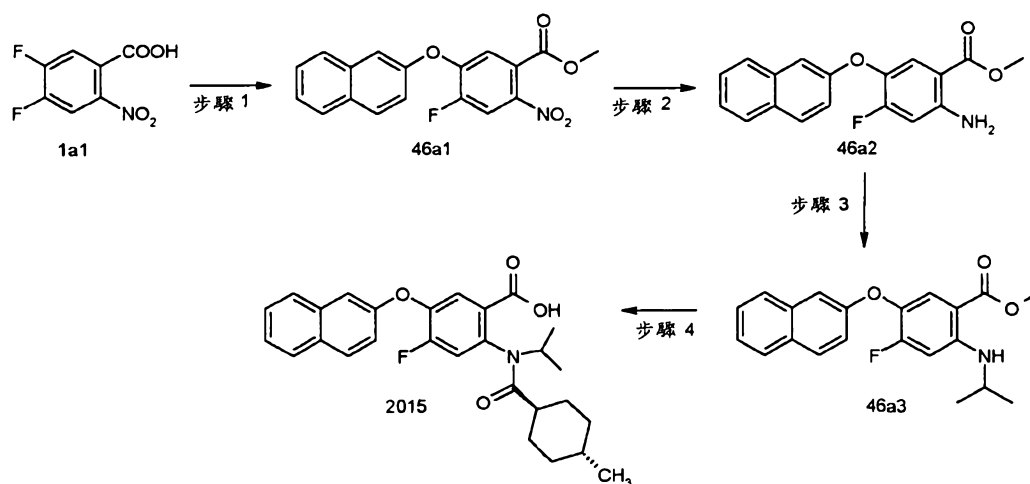
#### 步驟 1：

在 DMSO (3 mL) 中，將酚 **1a9** (100 mg，0.28 mmol) 與 1-氯異喹啉 (14.4 g，56.7 mmol) 及無水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (163 g，1.2 mmol) 組合。在微波爐中，將混合物加熱至  $150^{\circ}\text{C}$  歷時 10 分鐘。將反應混合物傾析至另一容器中且添加 NaOH 水溶液 (2.5 N，300  $\mu\text{L}$ ，0.75 mmol)。將混合物攪拌約 3 小時，之後用 AcOH 酸化，過濾，隨後注射至製備 HPLC 上以分離化合物 **2014**。

#### 實例 46A

##### 方法 Q

##### 製備化合物 2015



### 步驟 1：

將 NaHMDS (1.0 M 於 THF 中，2.0 mL，2.0 mmol) 添加至 2-萘酚 (288 mg，2.0 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中。5 分鐘後，添加 4,5-二氟-2-硝基苯甲酸 **1a1** (200 mg，0.98 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液。將所得混合物加熱至 80°C 且攪拌 16 小時。將混合物稀釋於水中且用 EtOAc/Hex (1:1) 萃取。將水相用 10% 檸檬酸水溶液酸化，隨後用 EtOAc 萃取。將有機層用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且減壓濃縮。將粗化合物溶解於 MeOH 中，隨後用重氮甲烷 (於乙醚中之溶液) 處理直至特徵性黃色顏色持續。減壓濃縮混合物。二芳基醚 **46a1** 未經進一步純化即用於下一步驟。

### 步驟 2：

如實例 28A 步驟 2 中所述執行硝基芳烴 **46a1** 至苯胺 **46a2** 之還原。

### 步驟 3：

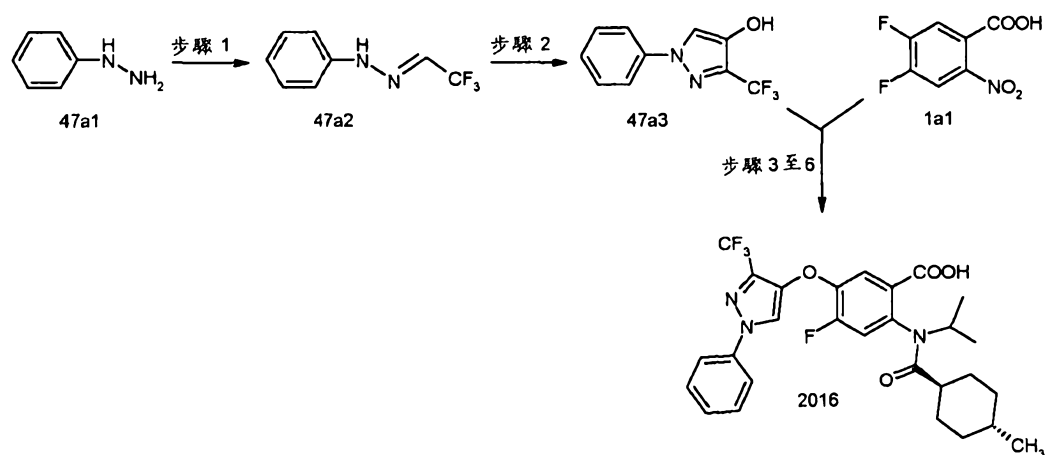
使用實例 17A 步驟 1 中所述之還原胺化來將苯胺 **46a2** 轉化成 *N*-*i*-Pr-苯胺 **46a3**。

## 步驟 4：

在無水DCE中，將苯胺**46a3**(50 mg, 0.14 mmol)與酸氯化物**1a7**(67 mg, 0.44 mmol)、DMAP(5 mg, 0.04 mmol)、無水吡啶(60  $\mu$ L, 0.74 mmol)組合。在微波爐中，將混合物加熱至140 $^{\circ}$ C歷時15分鐘。減壓濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DMSO(1 mL)中且添加NaOH(2.5 N, 400  $\mu$ L, 1.0 mmol)。在45 $^{\circ}$ C下將混合物攪拌約2小時。將混合物用AcOH酸化，隨後注射至製備HPLC上以分離化合物**2015**。

## 實例 47A

## 製備化合物 2016



## 步驟 1：

參考文獻：Tanaka, K.; Suzuki, T.; Maeno, S.; Mitsuhashi, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1537。

在80 $^{\circ}$ C下，將苯肼**47a1**(500 mg, 4.62 mmol)及1-乙氧基-2,2,2-三氟乙醇(667 mg, 4.63 mmol)之混合物加熱2 h，隨後冷卻且用Et<sub>2</sub>O稀釋。用1 N HCl、水及鹽水洗滌混合物，且將有機萃取物乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾且濃縮以得到

化合物 **47a2**。

### 步驟 2：

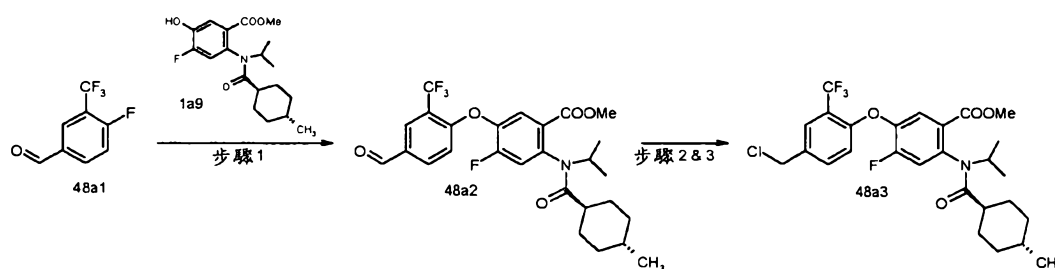
將乙二醛水溶液(40%，2.0 g，13.8 mmol)及 n-BuOAc(10 mL)之混合物經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且過濾。向濾液中添加化合物 **47a2**(853 mg，4.5 mmol)、AcOH(50  $\mu\text{L}$ ) 及  $\text{MgSO}_4$ (462 mg，3.8 mmol)，且在  $120^\circ\text{C}$  下將混合物加熱 6 h。添加另外乙二醛(藉由用 EtOAc 萃取乙二醛水溶液(40%，27 g，186 mmol)，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥 EtOAc 萃取物，添加 n-BuOAc(10 mL)且減壓濃縮溶液來製備)且在  $120^\circ\text{C}$  下再繼續加熱 3.5 小時。將混合物過濾且濃縮，且將殘餘物與 1 N NaOH 混合且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗滌。將水相用濃 HCl 酸化至 pH 2 且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取 3 次。將經組合之有機萃取物用水及鹽水洗滌，乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾且濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物以提供化合物 **47a3**。

### 步驟 3 至 6：

使用方法 Q 中所述之流程自中間體 **47a3** 及 **1a1** 產生化合物 **2016**。

### 實例 48A

#### 製備中間體 **48a3**



### 步驟 1：

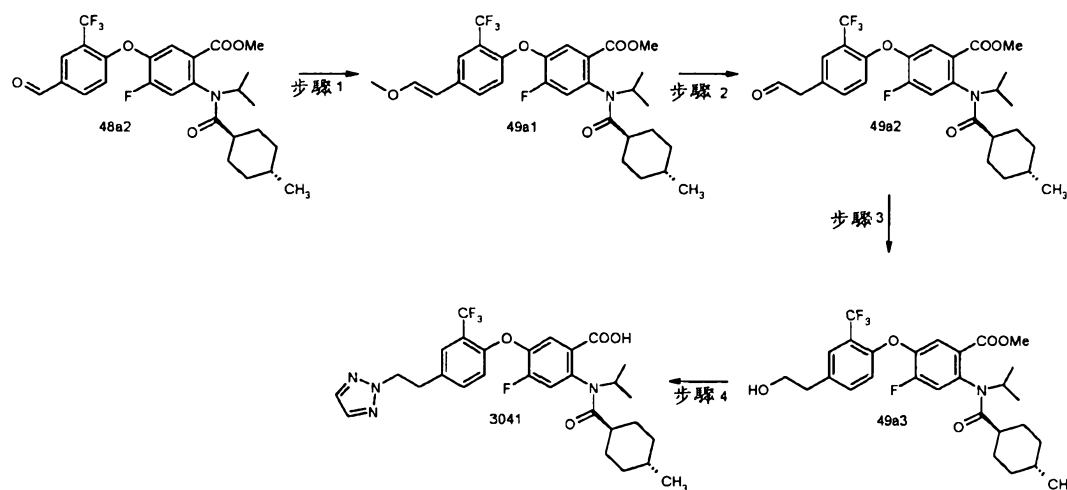
在 DMSO(250 mL) 中，將酚 **1a9**(14.7 g, 41.83 mmol) 與  $K_2CO_3$ (15.3 g, 111 mmol) 及 4- 氟 -3- 三 氟 甲 基 苯 甲 醛 **48a1**(9.6 g, 50 mmol) 組合。在 100°C 下，在 Ar 下將混合物加熱且攪拌隔夜。將混合物冷卻，用 EtOAc 稀釋且用飽和氯化銨(2×200 mL)及鹽水洗滌。將有機相經  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾且減壓移除溶劑。藉由急驟層析(於 Hex 中之 5 至 25% EtOAc)純化得到二芳基醚 **48a2**。

### 步驟 2&3：

使用實例 3A 之步驟 3 及 4 中所述之方案，將醛 **48a2** 轉化成苄基氯 **48a3**。

### 實例 49A

#### 製備化合物 3041



### 步驟 1：

在 RT 下，向  $CH_3OCH_2P^+Ph_3 Cl^-$  (72 mg, 0.21 mmol) 於  $Et_2O$  中之混合物中添加  $n-BuLi$  (1.6 M 於己烷中，130  $\mu L$ , 0.21 mmol)。將混合物攪拌約 1 小時，之後逐滴添加於 THF (1 mL) 中之醛 **48a2** (50 mg, 0.10 mmol)。添加完成

後，將混合物溫至60℃且攪拌隔夜。藉由添加HCl(於二噁烷中之4.0 M溶液)來中止反應。濃縮混合物，隨後對殘餘物進行急驟層析(20至80% EtOAc/Hex)以分離烯醇醚**49a1**。

#### 步驟2：

向烯醇醚**49a1**(28 mg, 0.05 mmol)於MeOH(1 mL)中之混合物中添加HCl(4.0 M於二噁烷中, 1 mL, 4.0 mmol)。在RT下，將混合物攪拌1天，之後稀釋於水中。用Et<sub>2</sub>O(×3)萃取水相。將經組合之有機萃取物用鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且減壓濃縮以得到醛**49a2**。

#### 步驟3：

如實例3A步驟2中所述來執行醛**49a2**至醇**49a1**之還原。

#### 步驟4：

如實例16A步驟1中所述進行光延反應，接著如實例14A步驟2中所述進行皂化提供化合物**3041**。

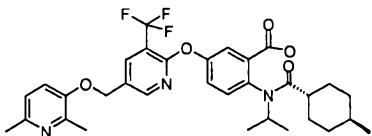
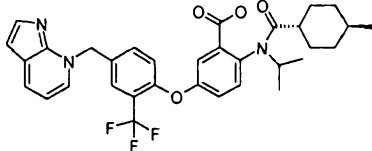
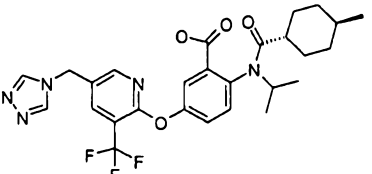
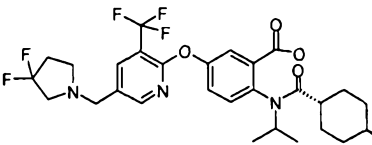
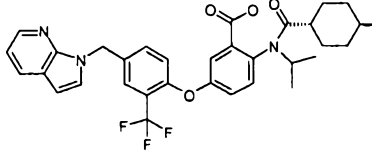
### 實例50

#### 以細胞為主之螢光素酶報導基因HCV RNA複製檢定

使用WO 2005/028501(以引用之方式併入本文)中所述之檢定，測試本發明之化合物作為表現穩定子基因組HCV複製子之細胞中之C型肝炎病毒RNA複製的抑制劑之活性。

表4列出本發明之代表性化合物及其EC<sub>50</sub>值以及對照之非氟化類似物，其中氟原子之存在意外地改良以細胞為主之效能。

表 4

| 化合物  | EC <sub>50</sub> (nM) | 非氟化類似物                                                                              | EC <sub>50</sub> (nM) |
|------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1058 | 39.5                  |    | 86.5                  |
| 3016 | 72.5                  |    | 207.5                 |
| 1042 | 47                    |    | 160                   |
| 1101 | 41.5                  |   | 89                    |
| 3033 | 145                   |  | 265                   |

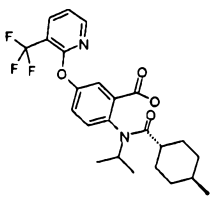
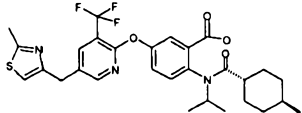
## 實例 51

自 Gentest 購買男性人類肝微粒體。該集合係由來自若干供體之微粒體組成。在 37°C 下，在含有於總體積 1 ml 之 0.066 M Tris 緩衝液 (pH 7.4) 中之 1 mg 微粒體蛋白、2.5 mM NADPH 及 2 μM 化合物的反應培養基中進行肝微粒體之活體外新陳代謝歷時 20 分鐘。藉由添加 NADPH 引發反應且在適當時間，使用等體積之乙腈：甲醇之 1:1 混合物中止反應。在 4°C 下，將所收集之樣品以 2000 g 離心 10 分鐘且藉由 HPLC (Waters 600E HPLC 控制器，Waters 717 自動進樣器或 Waters Alliance 2695 或 Waters Alliance 2795，Waters

996 光電二極體陣列偵側器，管柱：Waters C8 Symmetry(3×150 mm, 5 μm)，溶劑：A=乙腈，B=水 w/50 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(pH 3)，梯度：5% A:95% B，8 min線性梯度至 70% A，流速：0.7 mL/min)分析所得上清液。

表 5 列出本發明之代表性化合物及其 HLM 值以及對照之非氟化類似物，其中氟原子之存在意外地改良代謝穩定性。

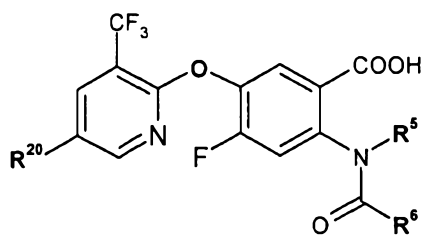
表 5

| 化合物  | HLM (min) | 非氟化類似物                                                                               | HLM (min) |
|------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1011 | 136       |    | 69        |
| 1072 | 129       |  | 29        |

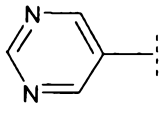
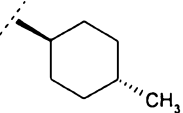
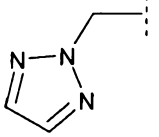
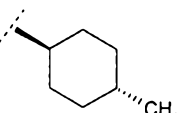
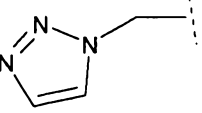
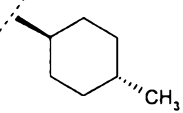
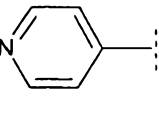
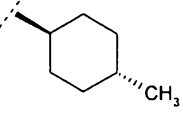
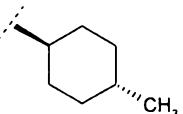
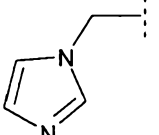
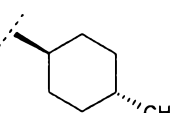
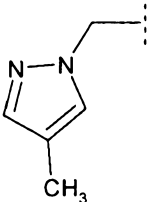
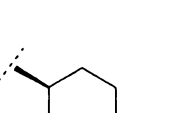
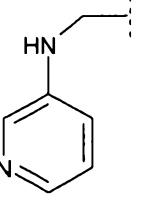
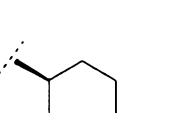
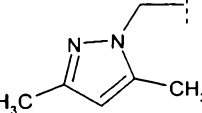
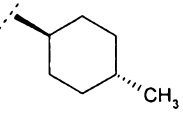
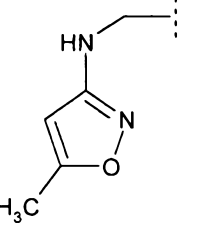
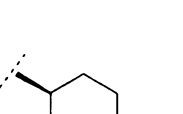
### 化合物表

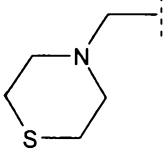
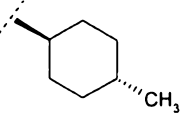
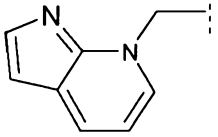
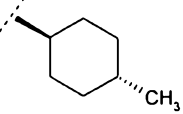
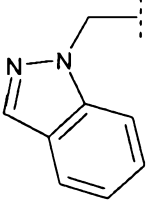
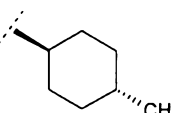
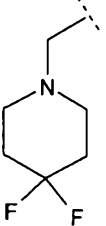
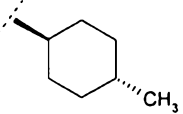
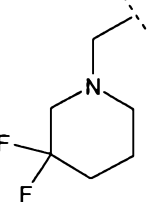
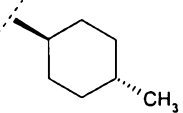
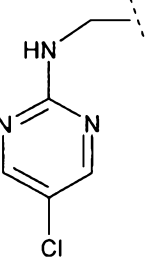
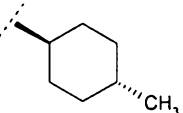
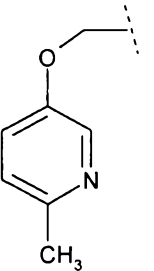
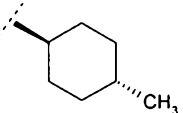
下表列出本發明之代表性化合物。使用實例中所述之標準分析 HPLC 條件量測各化合物之滯留時間( $t_R$ )。如熟習此項技術者所熟知，滯留時間值對特定量測條件敏感。因此，即使使用相同的溶劑、流速、線性梯度等條件，當(例如)在不同 HPLC 儀器上量測時，滯留時間值仍可變化。甚至當在相同儀器上量測時，當(例如)使用不同個別 HPLC 管柱時，其數值仍可變化或當在相同儀器及相同個別管柱上量測時，(例如)在不同場合進行之個別量測之間的值仍可變化。

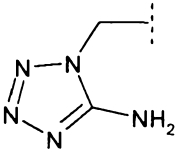
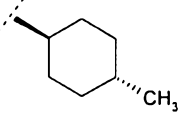
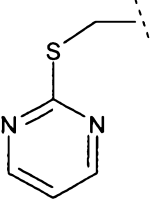
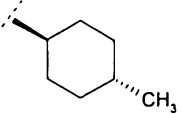
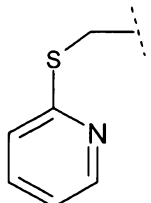
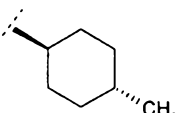
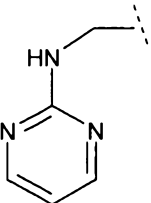
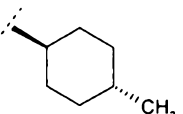
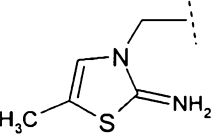
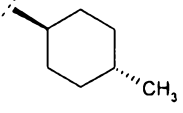
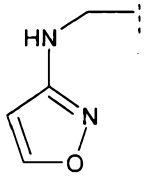
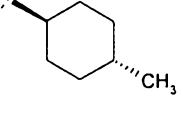
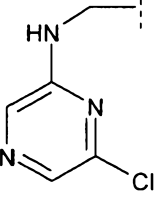
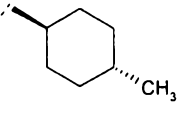
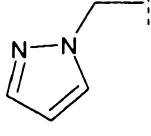
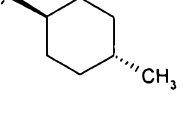
表 1

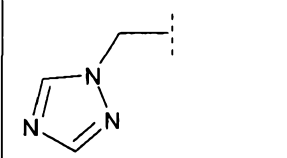
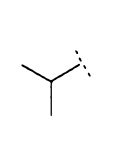
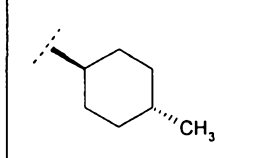
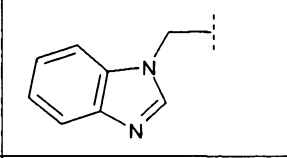
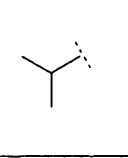
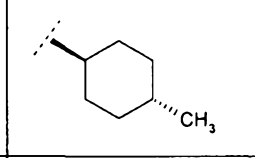
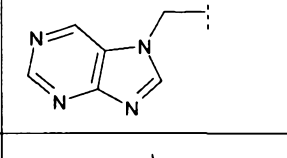
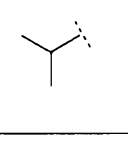
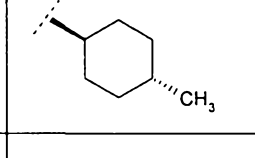
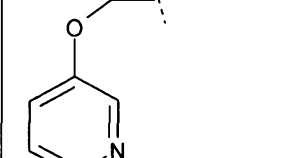
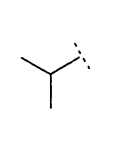
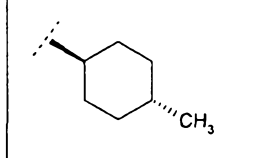
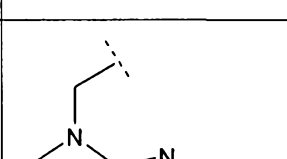
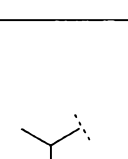
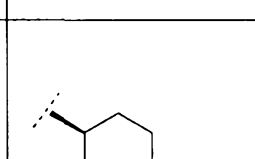
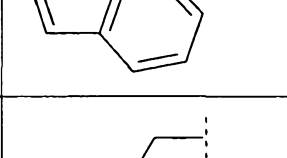
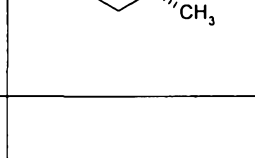
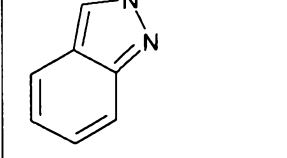
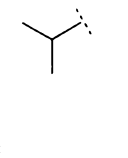
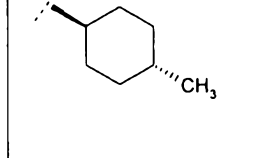
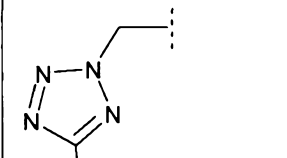
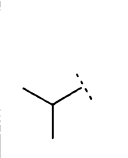
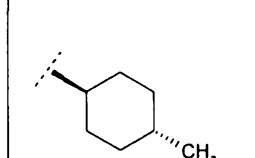


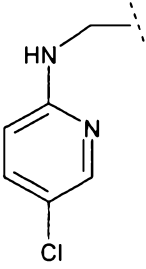
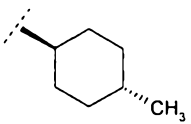
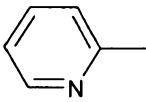
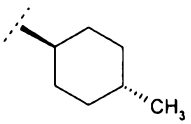
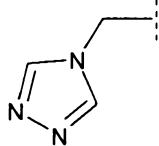
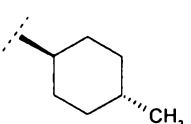
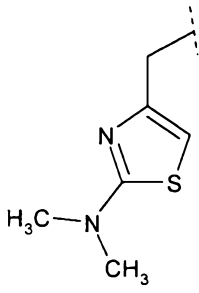
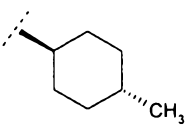
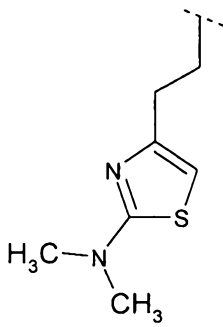
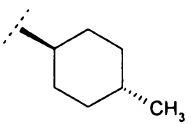
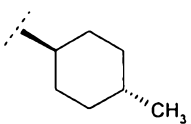
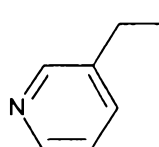
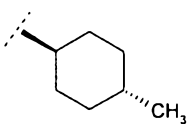
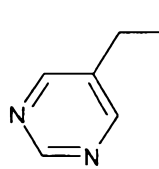
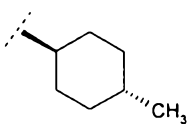
| 化合物  | R <sup>20</sup>     | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | t <sub>R</sub><br>(min) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 方法        |
|------|---------------------|----------------|----------------|-------------------------|--------------------------|-----------|
| 1001 | -CH <sub>2</sub> OH |                |                | 6.4                     | 513.2                    | 實例3A      |
| 1002 |                     |                |                | 6.6                     | 590.2                    | 實例4A<br>A |
| 1003 |                     |                |                | 7.4                     | 623.2                    | A         |
| 1004 |                     |                |                | 5.8                     | 595.2                    | A         |
| 1005 |                     |                |                | 5.5                     | 582.2                    | A         |
| 1006 |                     |                |                | 5.3                     | 560.2                    | 實例5A<br>B |

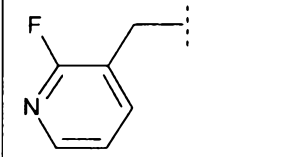
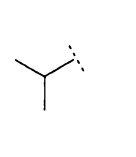
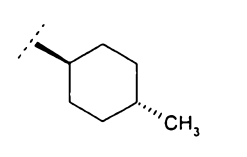
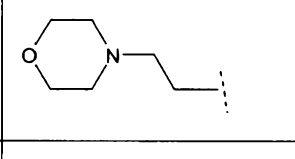
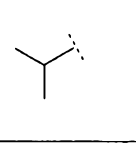
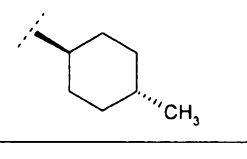
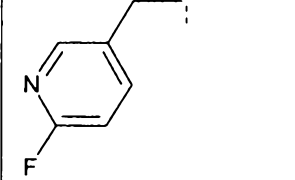
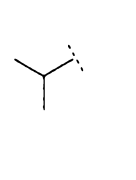
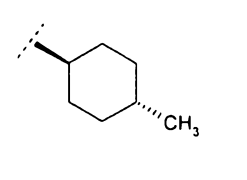
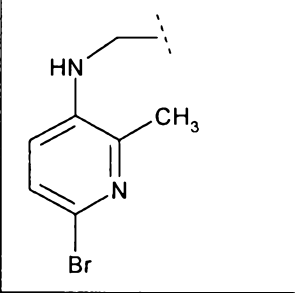
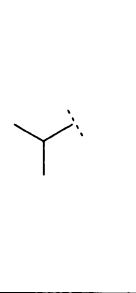
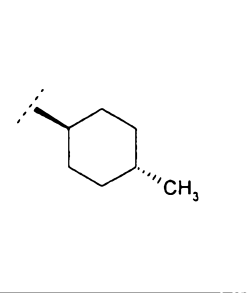
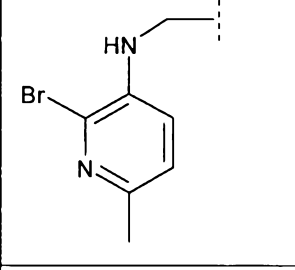
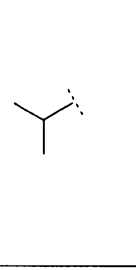
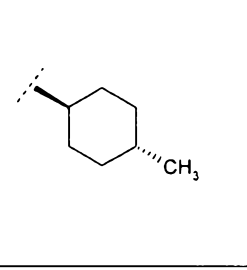
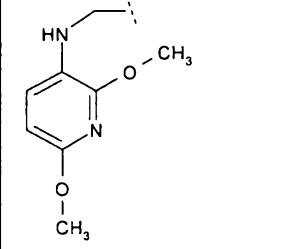
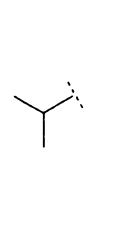
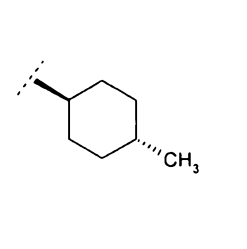
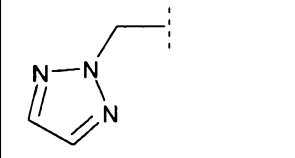
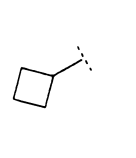
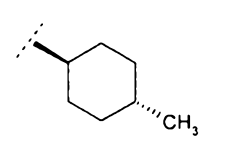
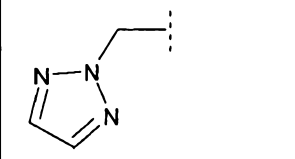
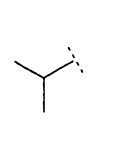
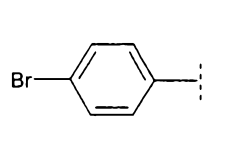
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |          |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|----------|
| 1007 |    |    |    | 6.1 | 561.2 | B        |
| 1008 |    |    |    | 6.2 | 564.2 | 實例6A     |
| 1009 |    |    |    | 5.8 | 564.2 | 實例6A     |
| 1010 |    |    |    | 5.2 | 560.2 | B        |
| 1011 | H                                                                                   |    |    | 5.9 | 483.1 | 實例7A     |
| 1012 |   |   |   | 5.1 | 563.2 | 實例8<br>C |
| 1013 |  |  |  | 7.2 | 577.2 | C        |
| 1014 |  |  |  | 5.3 | 589.2 | C        |
| 1015 |  |  |  | 7.1 | 591.2 | C        |
| 1016 |  |  |  | 7.0 | 593.2 | C        |

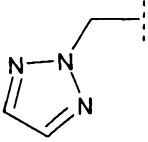
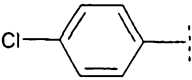
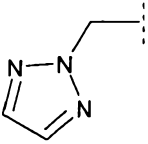
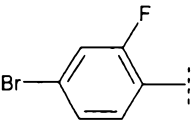
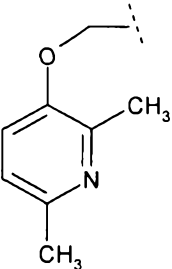
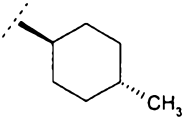
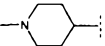
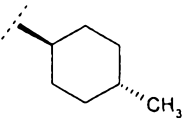
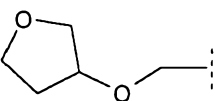
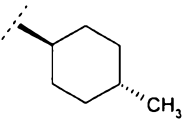
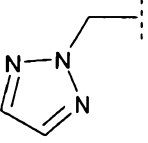
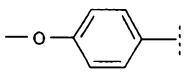
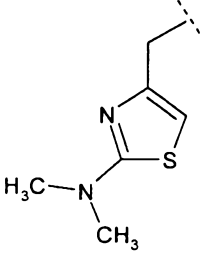
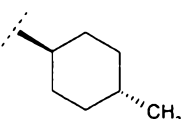
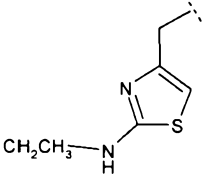
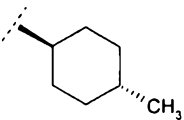
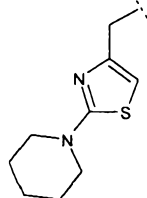
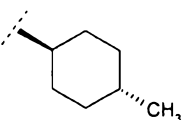
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |          |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|----------|
| 1017 |    |    |    | 5.2 | 598.2 | 實例9<br>D |
| 1018 |    |    |    | 5.3 | 613.2 | C        |
| 1019 |    |    |    | 7.7 | 613.2 | C        |
| 1020 |   |    |    | 5.6 | 616.2 | D        |
| 1021 |  |  |  | 5.9 | 616.2 | D        |
| 1022 |  |  |  | 7.6 | 624.2 | C        |
| 1023 |  |  |  | 5.4 | 604.2 | C        |

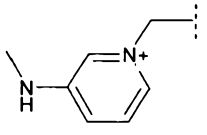
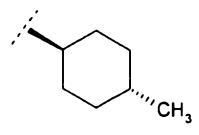
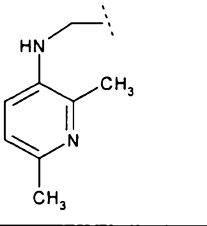
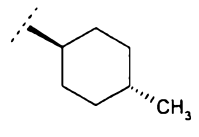
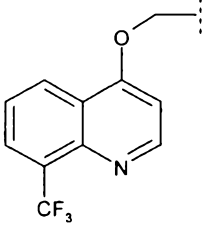
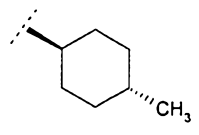
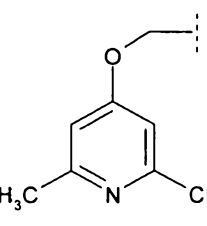
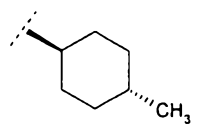
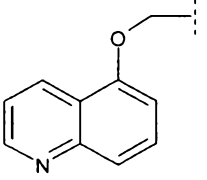
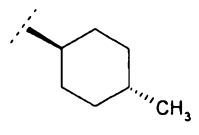
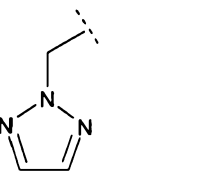
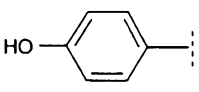
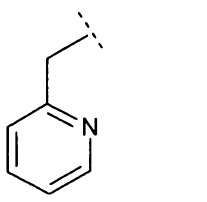
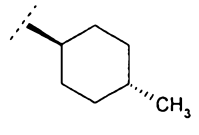
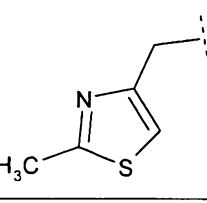
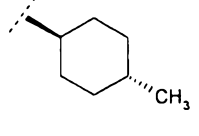
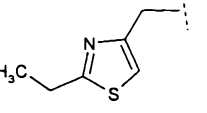
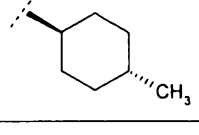
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|---|
| 1024 |    |    |    | 6.1 | 580.2 | C |
| 1025 |    |    |    | 7.4 | 607.2 | C |
| 1026 |    |    |    | 7.7 | 606.2 | C |
| 1027 |   |    |    | 6.2 | 590.2 | C |
| 1028 |  |  |  | 5.3 | 609.2 | C |
| 1029 |  |  |  | 6.9 | 579.2 | C |
| 1030 |  |  |  | 7.5 | 624.2 | C |
| 1031 |  |  |  | 7.0 | 563.2 | C |

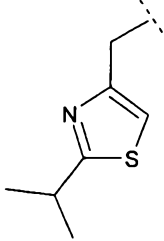
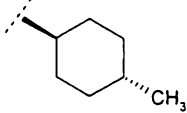
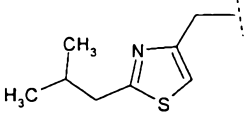
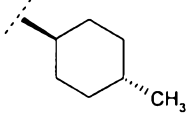
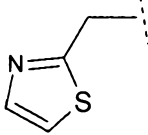
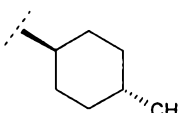
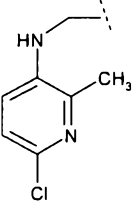
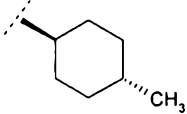
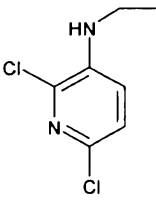
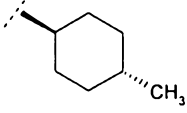
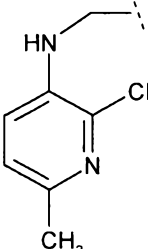
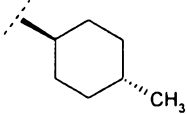
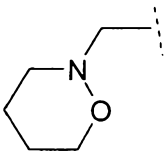
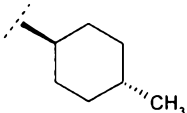
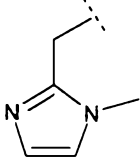
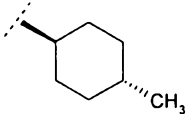
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|---|
| 1032 |    |    |    | 6.2 | 564.2 | C |
| 1033 |    |    |    | 5.5 | 613.2 | C |
| 1034 |    |    |    | 5.8 | 615.2 | C |
| 1035 |    |    |    | 5.4 | 590.2 | C |
| 1036 |   |   |   | 7.4 | 613.2 | C |
| 1037 |  |  |  | 7.4 | 613.2 | C |
| 1038 |  |  |  | 6.4 | 580.2 | C |
| 1039 |  |  |  | 5.5 | 609.2 | C |

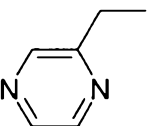
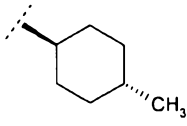
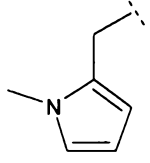
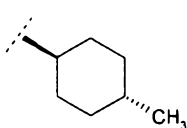
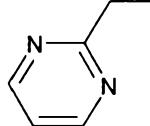
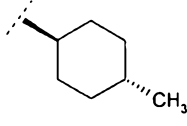
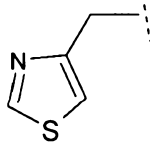
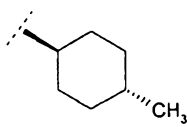
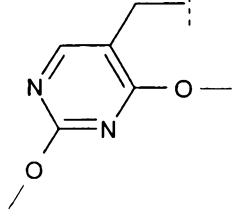
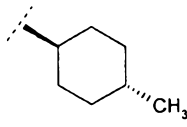
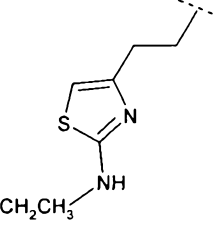
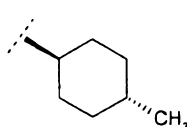
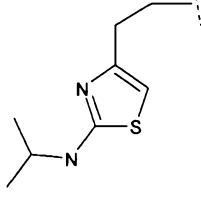
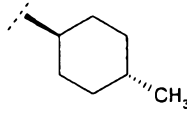
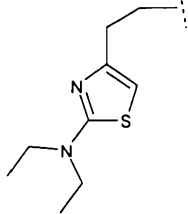
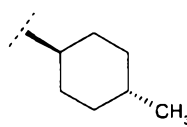
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |            |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|------------|
| 1040 |    |    |    | 7.0 | 623.2 | C          |
| 1041 |    |    |    | 6.2 | 560.1 | 實例9        |
| 1042 |    |    |    | 5.3 | 564.1 | 實例10       |
| 1043 |   |    |    | 5.5 | 623.2 | 實例11A<br>D |
| 1044 |  |  |  | 5.6 | 637.2 | 實例12A<br>E |
| 1045 | -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                   |  |  | 7.0 | 527.2 | 實例13A      |
| 1046 |  |  |  | 5.3 | 574.2 | 實例14A<br>F |
| 1047 |  |  |  | 5.9 | 575.2 | F          |

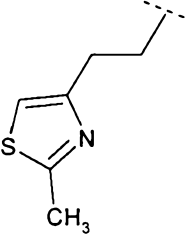
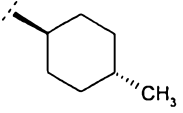
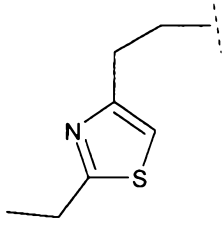
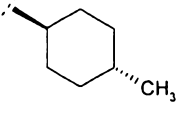
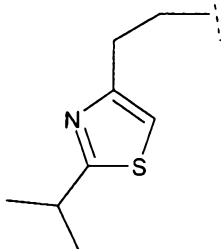
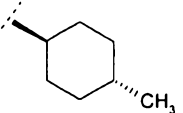
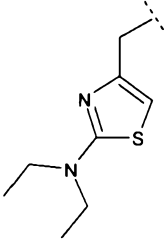
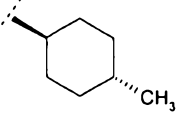
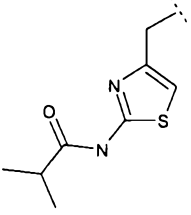
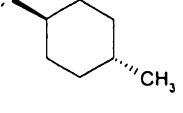
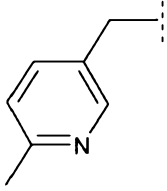
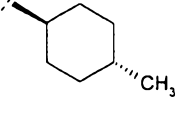
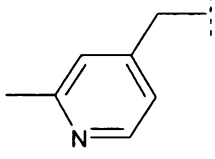
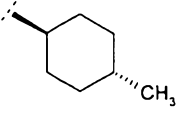
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |            |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|------------|
| 1048 |    |    |    | 6.6 | 592.2 | F          |
| 1049 |    |    |    | 4.9 | 596.3 | M          |
| 1050 |    |    |    | 6.6 | 592.4 | F          |
| 1051 |   |   |   | 8.1 | 681.2 | 實例15A<br>G |
| 1052 |  |  |  | 8.1 | 681.2 | G          |
| 1053 |  |  |  | 8.0 | 649.3 | G          |
| 1054 |  |  |  | 7.7 | 576.2 | 實例16A      |
| 1055 |  |  |  | 5.9 | 620.1 | 實例17A<br>H |

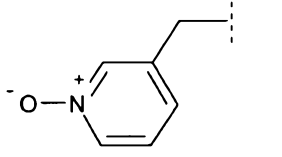
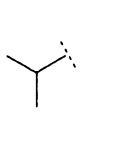
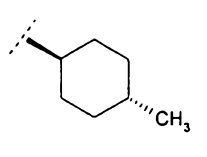
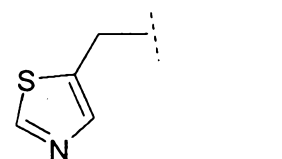
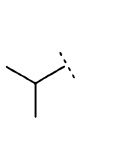
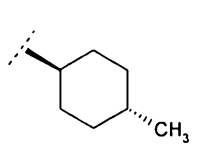
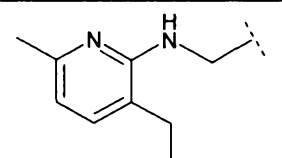
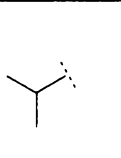
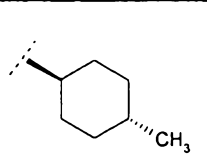
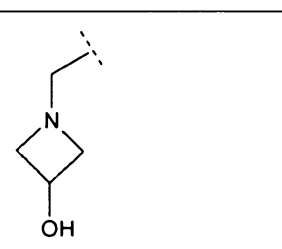
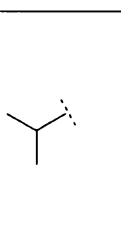
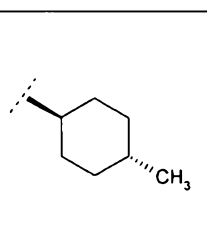
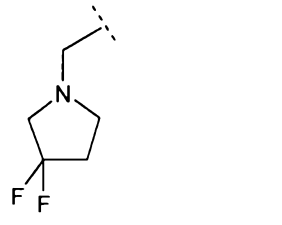
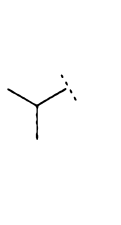
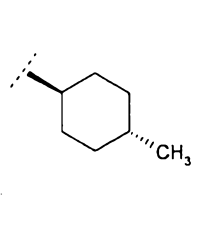
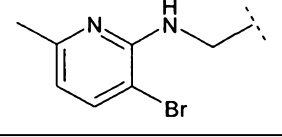
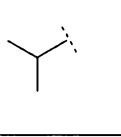
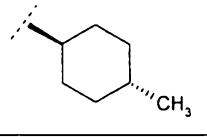
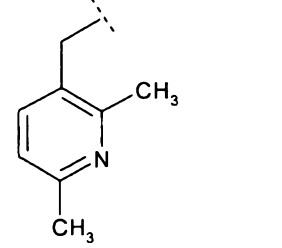
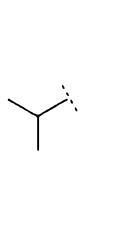
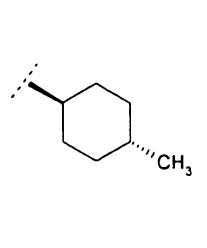
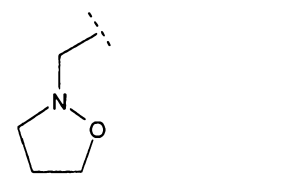
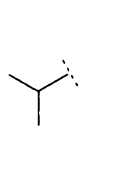
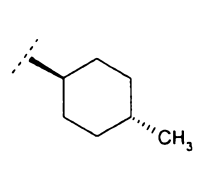
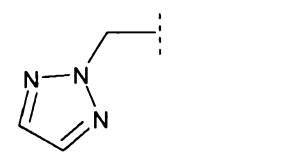
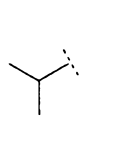
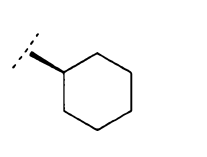
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |            |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|------------|
| 1056 |    |    |    | 6.7 | 578.1 | H          |
| 1057 |    |    |    | 6.9 | 640.1 | 實例18A      |
| 1058 |    |    |    | 5.8 | 618.3 | 實例19A<br>I |
| 1059 | -H                                                                                  |    |    | 5.9 | 538.2 | 實例20       |
| 1060 |   |  |   | 7.1 | 583.3 | 實例21A      |
| 1061 |  |  |  | 6.3 | 574.2 | H          |
| 1062 |  |  |  | 6.3 | 637.2 | 實例11A<br>D |
| 1063 |  |  |  | 6.2 | 623.2 | D          |
| 1064 |  |  |  | 6.5 | 663.2 | D          |

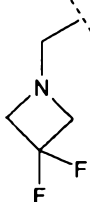
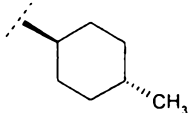
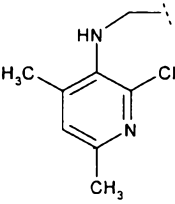
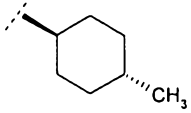
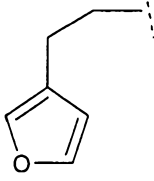
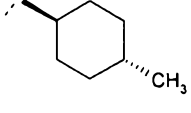
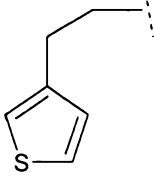
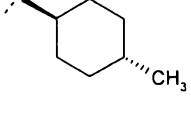
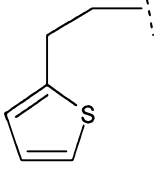
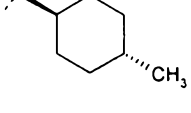
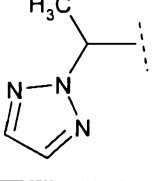
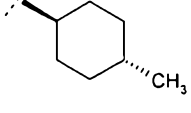
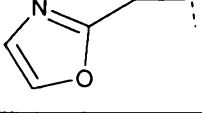
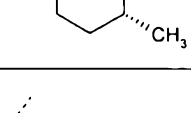
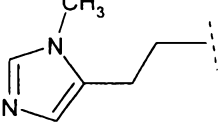
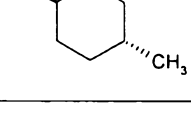
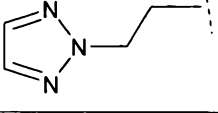
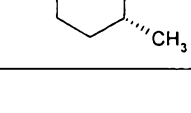
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|
| 1065 |    |    |    | 5.5 | 603.3 | G     |
| 1066 |    |    |    | 5.7 | 617.3 | G     |
| 1067 |    |    |    | 8.4 | 708.2 | I     |
| 1068 |   |    |    | 5.9 | 618.2 | I     |
| 1069 |  |  |  | 6.2 | 640.2 | I     |
| 1070 |  |  |  | 5.9 | 560.1 | 實例22A |
| 1071 |  |  |  | 6.4 | 574.2 | J     |
| 1072 |  |  |  | 7.0 | 594.2 | D     |
| 1073 |  |  |  | 7.3 | 608.2 | D     |

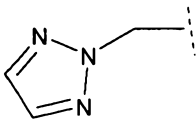
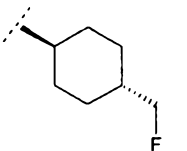
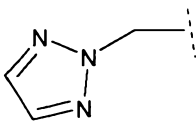
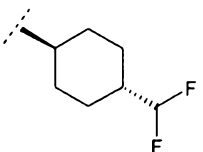
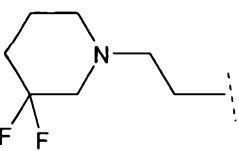
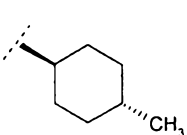
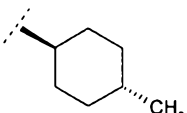
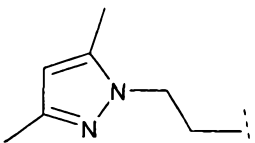
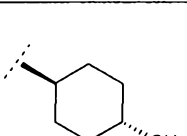
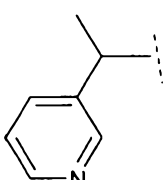
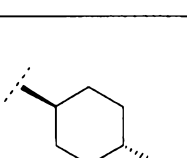
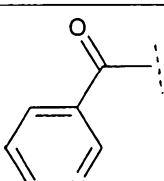
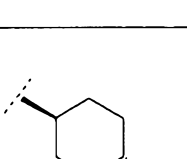
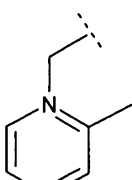
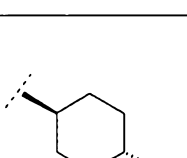
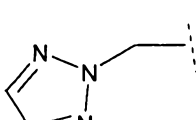
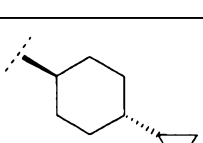
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |            |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|------------|
| 1074 |    |    |    | 7.7 | 622.2 | D          |
| 1075 |    |    |    | 7.9 | 636.2 | D          |
| 1076 |    |    |    | 7.3 | 580.2 | J          |
| 1077 |    |    |    | 8.1 | 637.2 | G          |
| 1078 |  |  |  | 7.0 | 657.1 | G          |
| 1079 |  |  |  | 8.1 | 637.2 | 實例23A<br>K |
| 1080 |  |  |  | 7.9 | 580.3 | G          |
| 1081 |  |  |  | 5.9 | 577.2 | J          |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |            |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|------------|
| 1082 |    |    |    | 7.0 | 575.2 | 實例23A<br>J |
| 1083 |    |    |    | 7.9 | 576.2 | J          |
| 1084 |    |    |    | 7.0 | 575.2 | J          |
| 1085 |    |    |    | 7.3 | 580.2 | J          |
| 1086 |   |  |   | 7.7 | 635.3 | F          |
| 1087 |  |  |  | 5.9 | 637.2 | E          |
| 1088 |  |  |  | 6.0 | 651.2 | E          |
| 1089 |  |  |  | 6.0 | 665.2 | E          |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|---|
| 1090 |    |    |    | 6.1 | 608.2 | E |
| 1091 |    |    |    | 6.4 | 622.2 | E |
| 1092 |    |    |    | 6.8 | 636.2 | E |
| 1093 |   |  |  | 6.0 | 651.2 | E |
| 1094 |  |  |  | 6.8 | 665.2 | E |
| 1095 |  |  |  | 5.6 | 588.3 | F |
| 1096 |  |  |  | 5.6 | 588.3 | F |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|
| 1097 |    |    |    | 6.5 | 590.2 | 實例24A |
| 1098 |    |    |    | 7.1 | 580.2 | J     |
| 1099 |    |    |    | 5.8 | 631.2 | K     |
| 1100 |    |    |    | 4.7 | 568.3 | K     |
| 1101 |   |   |   | 6.1 | 602.2 | 實例25A |
| 1102 |  |  |  | 8.4 | 681.2 | 實例26A |
| 1103 |  |  |  | 5.6 | 602.3 | F     |
| 1104 |  |  |  | 6.3 | 568.3 | K     |
| 1105 |  |  |  | 7.0 | 550.2 | 實例27A |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |            |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|------------|
| 1106 |    |    |    | 5.6 | 588.3 | K          |
| 1107 |    |    |    | 6.8 | 651.3 | K          |
| 1108 |    |    |    | 7.0 | 577.3 | 實例28A<br>L |
| 1109 |   |   |   | 7.1 | 593.2 | L          |
| 1110 |  |  |  | 7.1 | 593.2 | L          |
| 1111 |  |  |  | 6.7 | 578.3 | 實例29A      |
| 1112 |  |  |  | 7.3 | 564.2 | J          |
| 1113 |  |  |  | 5.1 | 591.3 | L          |
| 1114 |  |  |  | 6.6 | 578.2 | 實例30A      |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |            |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|------------|
| 1115 |    |    |    | 7.0 | 582.2 | 實例31A      |
| 1116 |    |    |    | 7.1 | 600.2 | 實例32A      |
| 1117 |    |    |    | 5.2 | 630.3 | 實例33A<br>M |
| 1118 |    |    |    | 6.8 | 509.2 | 實例34A      |
| 1119 |    |    |    | 6.2 | 605.3 | 實例35A      |
| 1120 |  |  |  | 5.7 | 588.3 | 實例36A      |
| 1121 |  |  |  | 6.8 | 588.2 | 實例37A      |
| 1122 |  |  |  | 5.4 | 588.3 | J          |
| 1123 |  |  |  | 8.0 | 590.3 | 實例38A      |

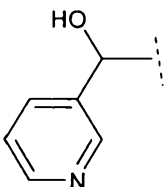
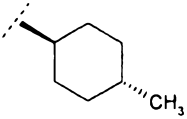
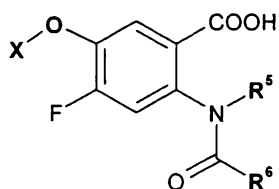
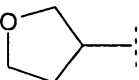
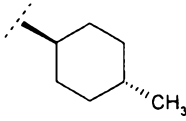
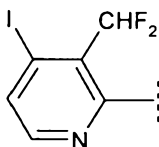
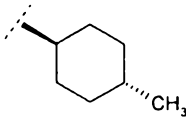
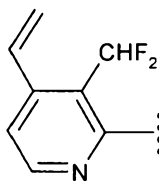
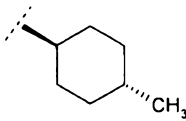
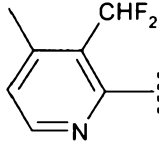
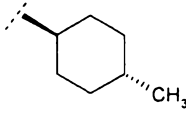
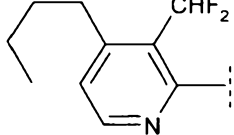
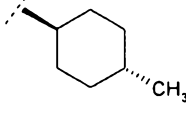
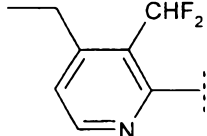
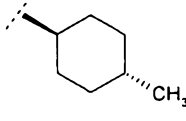
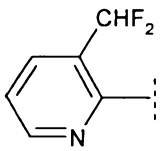
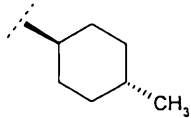
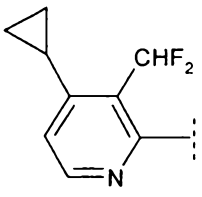
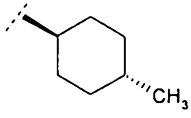
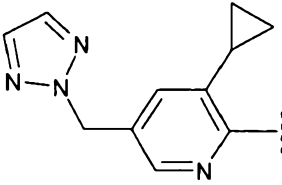
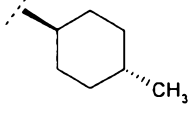
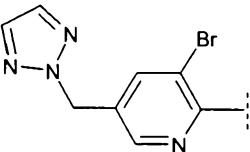
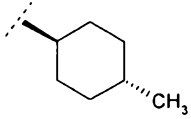
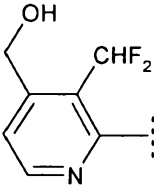
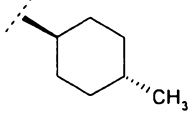
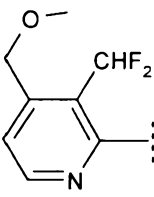
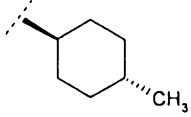
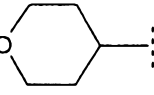
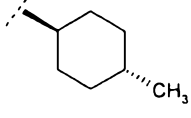
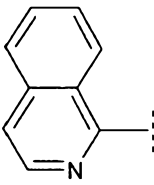
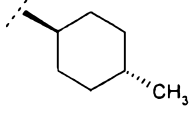
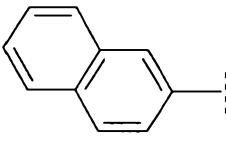
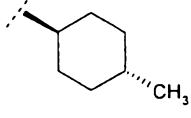
|      |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                   |     |       |       |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|
| 1124 |  |  |  | 5.4 | 590.3 | 實例37A |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|

表 2



| 化合物  | X                                                                                   | R <sup>5</sup>                                                                      | R <sup>6</sup>                                                                      | t <sub>R</sub><br>(min) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 方法         |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|------------|
| 2001 |    |    |   | 5.8                     | 408.2                    | 實例39A<br>N |
| 2002 |  |  |  | 7.8                     | 591.1                    | 實例40<br>O  |
| 2003 |  |  |  | 7.8                     | 491.2                    | 實例41       |
| 2004 |  |  |  | 7.6                     | 479.2                    | 實例42<br>P  |
| 2005 |  |  |  | 8.6                     | 521.3                    | P          |
| 2006 |  |  |  | 7.9                     | 493.2                    | P          |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |            |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|------------|
| 2007 |    |    |    | 7.3 | 465.2 | O          |
| 2008 |    |    |    | 7.9 | 503.2 | P          |
| 2009 |    |    |    | 7.4 | 536.3 | 實例43A      |
| 2010 |    |    |    | 7.3 | 574.2 | 實例43A      |
| 2011 |   |  |   | 6.4 | 495.2 | 實例44       |
| 2012 |  |  |  | 7.5 | 509.2 | 實例44       |
| 2013 |  |  |  | 6.0 | 422.2 | N          |
| 2014 |  |  |  | 6.4 | 465.3 | 實例45       |
| 2015 |  |  |  | 8.7 | 464.2 | 實例46A<br>Q |

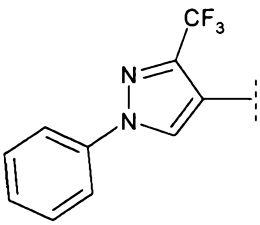
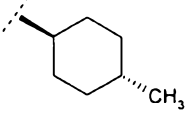
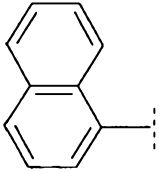
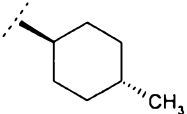
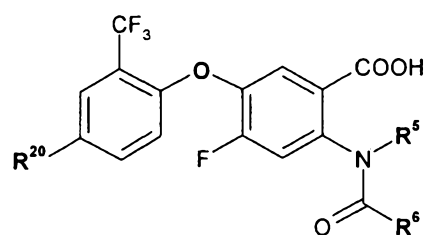
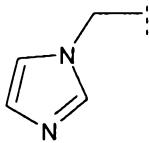
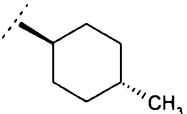
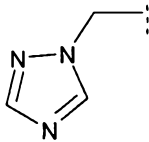
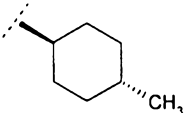
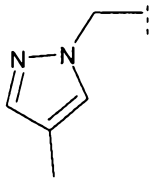
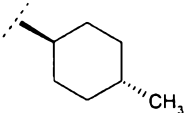
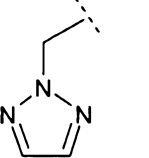
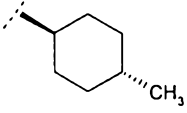
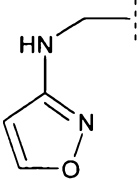
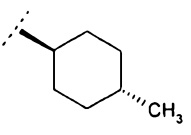
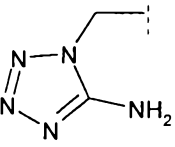
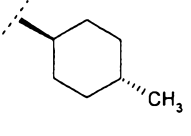
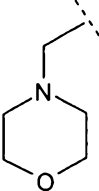
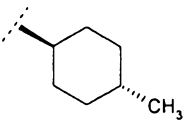
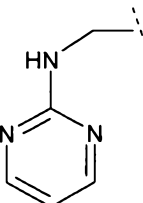
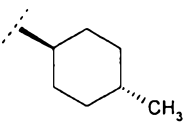
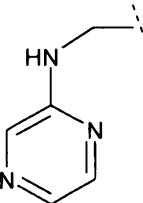
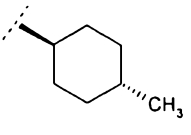
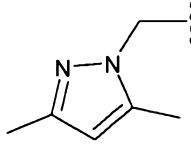
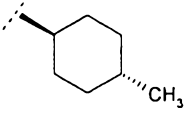
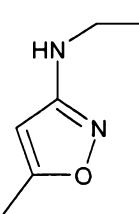
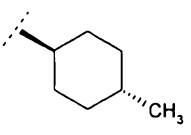
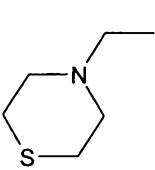
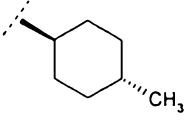
|      |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                   |     |       |       |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|
| 2016 |  |  |  | 6.9 | 548.2 | 實例47A |
| 2017 |  |  |  | 6.7 | 464.3 | Q     |

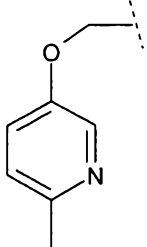
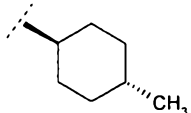
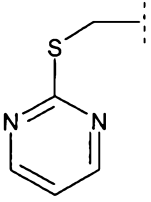
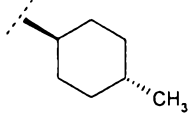
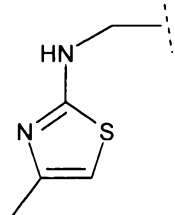
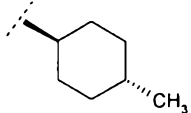
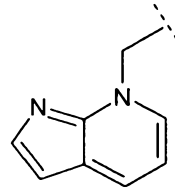
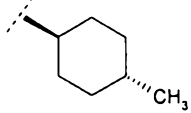
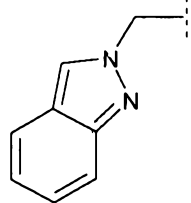
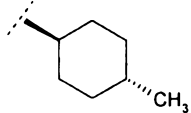
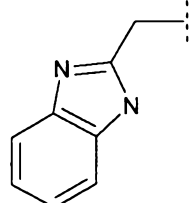
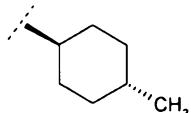
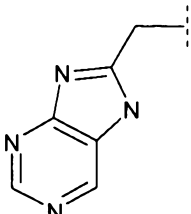
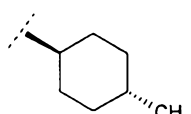
表 3

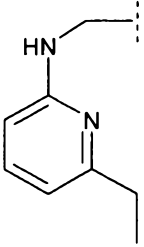
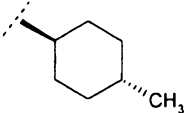
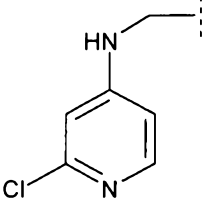
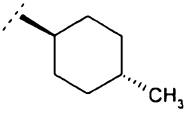
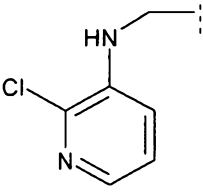
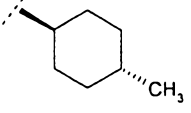
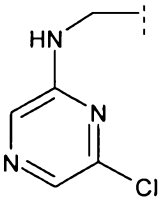
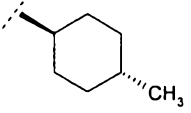
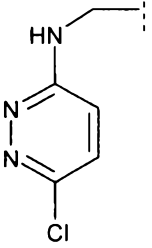
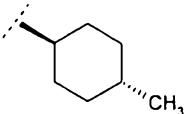
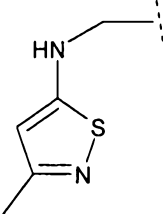
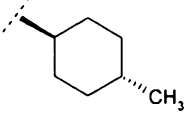
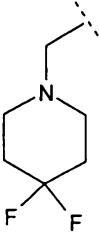
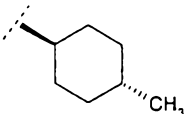


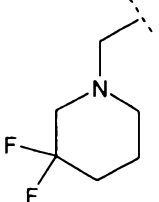
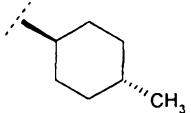
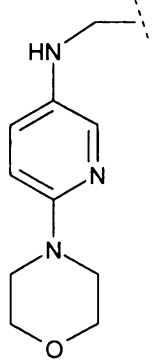
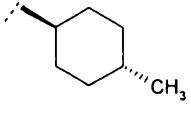
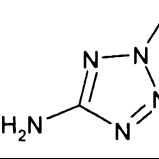
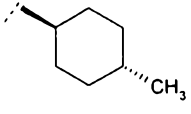
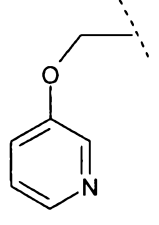
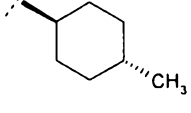
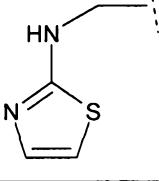
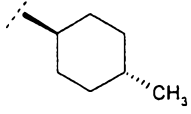
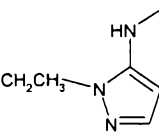
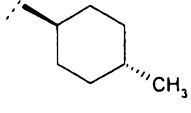
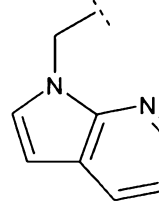
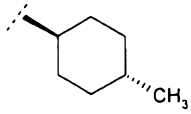
| 化合物 | R <sup>20</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | t <sub>R</sub><br>(min) | MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 方法 |
|-----|-----------------|----------------|----------------|-------------------------|--------------------------|----|
|-----|-----------------|----------------|----------------|-------------------------|--------------------------|----|

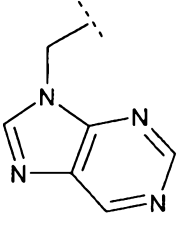
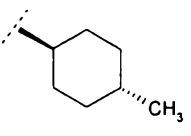
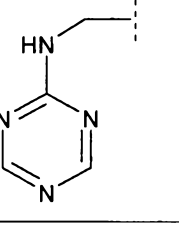
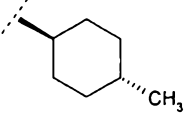
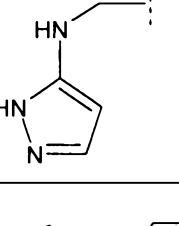
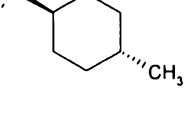
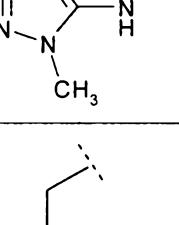
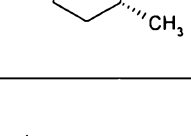
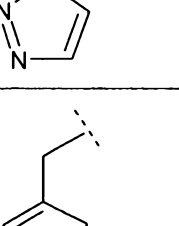
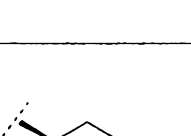
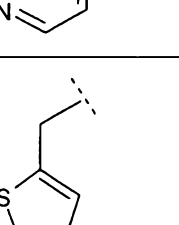
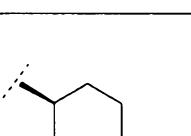
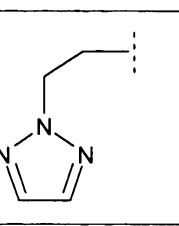
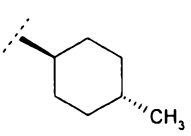
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|---|
| 3001 |  |  |  | 5.2 | 562.2 | C |
| 3002 |  |  |  | 6.4 | 563.2 | C |
| 3003 |  |  |  | 7.3 | 576.2 | C |
| 3004 |  |  |  | 7.3 | 563.2 | C |

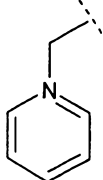
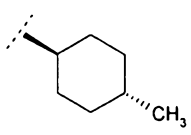
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|---|
| 3005 |    |    |    | 7.0 | 578.2 | C |
| 3006 |    |    |    | 6.3 | 579.2 | C |
| 3007 |    |    |    | 5.1 | 581.2 | D |
| 3008 |    |    |    | 6.3 | 589.2 | C |
| 3009 |  |  |  | 5.1 | 589.2 | C |
| 3010 |  |  |  | 7.1 | 590.2 | C |
| 3011 |  |  |  | 7.2 | 592.2 | C |
| 3012 |  |  |  | 5.4 | 597.2 | D |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|---|
| 3013 |    |    |    | 5.6 | 603.2 | C |
| 3014 |    |    |    | 7.6 | 606.2 | C |
| 3015 |    |    |    | 5.6 | 608.2 | C |
| 3016 |   |  |   | 5.4 | 612.2 | C |
| 3017 |  |  |  | 7.5 | 612.2 | C |
| 3018 |  |  |  | 5.6 | 612.2 | C |
| 3019 |  |  |  | 6.0 | 614.2 | C |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|---|
| 3020 |    |    |    | 5.8 | 616.2 | C |
| 3021 |    |    |    | 5.7 | 622.2 | C |
| 3022 |    |    |    | 7.5 | 622.2 | C |
| 3023 |   |  |   | 7.6 | 623.2 | C |
| 3024 |  |  |  | 5.5 | 623.2 | C |
| 3025 |  |  |  | 6.5 | 608.2 | C |
| 3026 |  |  |  | 5.5 | 615.2 | D |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|---|
| 3027 |    |    |    | 5.7 | 615.2 | D |
| 3028 |    |    |    | 5.6 | 673.3 | C |
| 3029 |    |    |    | 6.6 | 579.2 | C |
| 3030 |   |  |  | 5.7 | 589.2 | C |
| 3031 |  |  |  | 5.5 | 594.2 | C |
| 3032 |  |  |  | 5.7 | 605.2 | C |
| 3033 |  |  |  | 7.4 | 612.2 | C |

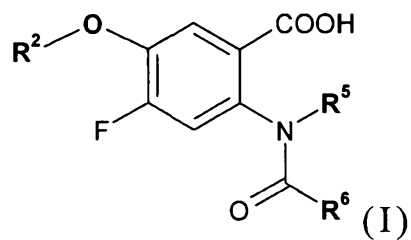
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |     |       |            |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|------------|
| 3034 |    |    |    | 6.2 | 614.2 | C          |
| 3035 |    |    |    | 6.1 | 590.1 | C          |
| 3036 |    |    |    | 5.9 | 577.2 | C          |
| 3037 |   |  |   | 6.3 | 591.2 | C          |
| 3038 |  |  |  | 6.3 | 563.4 | C          |
| 3039 |  |  |  | 6.1 | 573.2 | F          |
| 3040 |  |  |  | 7.3 | 579.1 | J          |
| 3041 |  |  |  | 6.7 | 577.3 | 實 例<br>49A |

|      |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                   |     |       |   |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|---|
| 3042 |  |  |  | 5.7 | 573.3 | J |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|---|

本文中引用之所有文獻如同其每一者個別地併入一般以引用的方式併入本發明中。另外，應瞭解，在本發明之上述教示中，熟習此項技術者可對本發明作出某些改變或修改，且該等等效物將仍在本申請案之隨附申請專利範圍所界定之本發明的範疇內。

## 五、中文發明摘要：

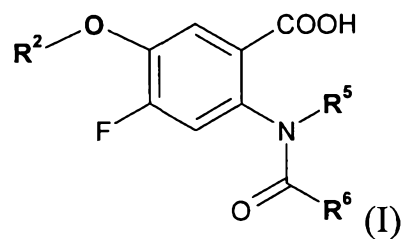
本發明係關於一種式I化合物：



其中  $R^2$ 、 $R^5$  及  $R^6$  如本文中定義，其適用作 C 型肝炎病毒 NS5B 聚合酶之抑制劑。

## 六、英文發明摘要：

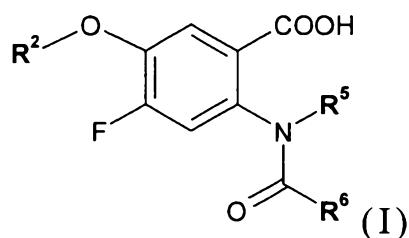
Compounds of formula I:



wherein,  $R^2$ ,  $R^5$  and  $R^6$  are defined herein, are useful as inhibitors of the hepatitis C virus NS5B polymerase.

## 十、申請專利範圍：

## 1. 一種式I化合物：



其中：

$\text{R}^2$  為芳基或 **Het**，其視需要經  $\text{R}^{20}$  取代，其中  $\text{R}^{20}$  為 1 至 5 個各自獨立地選自以下基團之取代基：

a) 鹵基；

b)  $\text{R}^7$ ，其中  $\text{R}^7$  係選自 H、 $(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $(\text{C}_{1-6})$  鹵烷基、 $(\text{C}_{3-7})$  環烷基、芳基及 **Het**；

其中該  $(\text{C}_{1-6})$  烷基及該  $(\text{C}_{3-7})$  環烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、 $-(\text{C}_{1-6})$  烷基、鹵基、 $-(\text{C}_{1-6})$  鹵烷基、 $(\text{C}_{3-7})$  環烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$  烷基、氰基、COOH、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$  烷基、 $-\text{NH}(\text{C}_{3-7})$  環烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})(\text{C}_{3-7})$  環烷基及  $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ ；

其中該芳基及該 **Het** 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、氰基、側氧基、硫酮基、亞胺基、-OH、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$  鹵烷基、 $\text{O}-(\text{C}_{3-7})$  環烷基、 $(\text{C}_{3-7})$  環烷基、 $(\text{C}_{1-6})$  鹵烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$  烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{3-7})$  環

烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4})\text{烷基})(C_{3-7})\text{環烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})\text{烷基}$ 、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-NH(C_{3-7})\text{環烷基}$ 、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})(C_{3-7})\text{環烷基}$ 或 $-NH-C(=O)(C_{1-4})\text{烷基}$ ；

ii)  $(C_{1-6})\text{烷基}$ ，其視需要經 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})\text{鹵烷基}$ 或 $-O-(C_{1-6})\text{烷基}$ 取代；及

iii) 芳基或 **Het**，其中該芳基及該 **Het** 各自視需要經鹵基、 $(C_{1-6})\text{烷基}$ 或 $-O-(C_{1-6})\text{烷基}$ 取代；

c)  $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-O-R^7$ 、 $-O-R^7$ 、 $-S-R^7$ 、 $-SO-R^7$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-(C_{1-6})\text{伸烷基}-R^7$ 、 $-(C_{1-6})\text{伸烷基}-O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})\text{伸烷基}-S-R^7$ 、 $-(C_{1-6})\text{伸烷基}-SO-R^7$ 或 $-(C_{1-6})\text{伸烷基}-SO_2-R^7$ ；

其中  $R^7$  係如上文所定義；且其中該  $-(C_{1-6})\text{伸烷基}$  視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $-OH$ 、 $-(C_{1-6})\text{烷基}$ 、鹵基、 $-(C_{1-6})\text{鹵烷基}$ 、 $(C_{3-7})\text{環烷基}$ 、 $-O-(C_{1-6})\text{烷基}$ 、氰基、 $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})\text{烷基}$ 、 $-NH(C_{3-7})\text{環烷基}$ 、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})(C_{3-7})\text{環烷基}$ 及 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ ；

d) 芳基- $(C_{1-6})\text{烷基}$ 或 **Het**- $(C_{1-6})\text{烷基}$ ，

其中該芳基及該 **Het** 各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、氰基、側氧基、硫酮基、亞胺基、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})\text{烷基}$ 、 $-O-(C_{1-6})\text{鹵烷基}$ 、 $O-(C_{3-7})\text{環}$

烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、-C(=O)-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-C(=O)-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-C(=O)-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基或-NH-C(=O)(C<sub>1-4</sub>)烷基；

ii)(C<sub>1-6</sub>)烷基，其視需要經-OH、-O-(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基或-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；及

iii)芳基或**Het**，其中該芳基及該**Het**各自視需要經鹵基、(C<sub>1-6</sub>)烷基或-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；

其中該芳基-(C<sub>1-6</sub>)烷基或**Het**-(C<sub>1-6</sub>)烷基之該-(C<sub>1-6</sub>)烷基部分視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、-(C<sub>1-6</sub>)烷基、鹵基、-(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、氰基、COOH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>；及

e)-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>、-C(=O)-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>或-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>，其中該-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、-(C<sub>1-6</sub>)烷基、鹵基、-(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、氰基、COOH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基及

-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>；

**R**<sup>8</sup>在各情況下獨立地選自H、(C<sub>1-6</sub>)烷基及(C<sub>3-7</sub>)環烷基；且

**R**<sup>9</sup>在各情況下獨立地選自**R**<sup>7</sup>、-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-**R**<sup>7</sup>、-(C<sub>3-7</sub>)環烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-**R**<sup>10</sup>、-C(=O)O**R**<sup>10</sup>及-C(=O)N(H)**R**<sup>10</sup>；

其中**R**<sup>7</sup>係如上文所定義；

其中該-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、-(C<sub>1-6</sub>)烷基、鹵基、-(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、氰基、COOH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>；

其中該(C<sub>1-6</sub>)烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：COOH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基及-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>；且

其中**R**<sup>10</sup>在各情況下獨立地選自(C<sub>1-6</sub>)烷基及Het，其中該Het視需要經(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；

或**R**<sup>8</sup>及**R**<sup>9</sup>連同其所連接之N一起鍵聯形成視需要另外含有1至3個各自獨立地選自N、O及S之雜原子之4至7員雜環，其中各S雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在，以便進一步一或兩個氧原子，形成基團SO或SO<sub>2</sub>；

其中該雜環視需要經1至3個各自獨立地選自以下

基團之取代基取代：(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、鹵基、側氧基、-OH、SH、-O(C<sub>1-6</sub>)烷基、-S(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>)烷基、-N((C<sub>1-6</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-C(=O)(C<sub>1-6</sub>)烷基及-NHC(=O)-(C<sub>1-6</sub>)烷基；

**R<sup>5</sup>**係選自H、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基及**Het**；該(C<sub>1-6</sub>)烷基及該**Het**各自視需要經1至4個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C<sub>1-6</sub>)烷基、-OH、-COOH、-C(=O)-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-NH-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-N((C<sub>1-6</sub>)烷基)<sub>2</sub>及-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)烷基；且

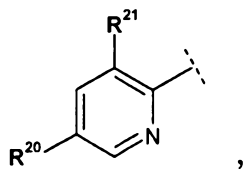
**R<sup>6</sup>**係選自(C<sub>3-7</sub>)環烷基及芳基；

該(C<sub>3-7</sub>)環烷基及該芳基各自視需要經1至5個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、-OH、-SH、-O-(C<sub>1-4</sub>)烷基及-S-(C<sub>1-4</sub>)烷基；

其中**Het**為具有1至4個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之4至7員飽和、不飽和或芳族雜環，或可能為具有1至5個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之7至14員飽和、不飽和或芳族雜多環；

或其鹽或酯。

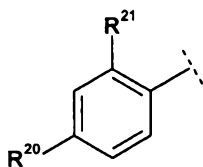
2. 如請求項1之化合物，其中**R<sup>2</sup>**為**Het**，其中**Het**為含有1或2個N雜原子之5或6員芳族雜環，其中**Het**視需要經1或2個**R<sup>20</sup>**取代基取代，其中**R<sup>20</sup>**係如請求項1中所定義。
3. 如請求項2之化合物，其中**R<sup>2</sup>**為下式之基團：



其中  $R^{21}$  為 H、鹵基、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基或  $(C_{3-7})$  環烷基；

且  $R^{20}$  係如請求項 1 中所定義。

4. 如請求項 3 之化合物，其中  $R^{21}$  為  $CF_3$ 。
5. 如請求項 1 之化合物，其中  $R^2$  為萘基或苯基，其視需要經 1 或 2 個  $R^{20}$  取代基取代，其中  $R^{20}$  係如請求項 1 中所定義。
6. 如請求項 5 之化合物，其中  $R^2$  為下式之基團：



其中  $R^{21}$  為 H、鹵基、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基或  $(C_{3-7})$  環烷基；

且  $R^{20}$  係如請求項 1 中所定義。

7. 如請求項 6 之化合物，其中  $R^{21}$  為  $CF_3$ 。
8. 如請求項 1 至 7 中任一項之化合物，其中  $R^{20}$  係選自：
  - a) 鹵基；
  - b)  $R^7$ ，其中  $R^7$  係選自 H、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $(C_{3-7})$  環烷基、芳基及 Het；

其中該芳基及該 Het 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

- i) 鹵基、 $-OH$ 、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $-C(=O)-(C_{1-6})$  烷基、

-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、  
-C(=O)-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、  
-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>或-NH-C(=O)(C<sub>1-4</sub>)烷基；

ii)(C<sub>1-6</sub>)烷基，其視需要經-OH或-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；及

iii)芳基或Het，其中該芳基及該Het各自視需要經鹵基或(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；

c)-C(=O)-R<sup>7</sup>、-C(=O)-O-R<sup>7</sup>、-O-R<sup>7</sup>、-S-R<sup>7</sup>、-SO-R<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-O-R<sup>7</sup>、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-S-R<sup>7</sup>、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-SO-R<sup>7</sup>或-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>；

其中R<sup>7</sup>係如上文所定義；

d)芳基-(C<sub>1-6</sub>)烷基或Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基，

其中該芳基及該Het各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i)鹵基、-OH、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、-C(=O)-(C<sub>1-6</sub>)烷基、  
-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、  
-C(=O)-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、  
-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>或-NH-C(=O)(C<sub>1-4</sub>)烷基；

ii)(C<sub>1-6</sub>)烷基，其視需要經-OH或-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；及

iii)芳基或Het，其中該芳基及該Het各自視需要經鹵基或(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；及

e)-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>、-C(=O)-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>、或-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>，其中R<sup>8</sup>在各情況下獨立地選自H及(C<sub>1-6</sub>)

烷基；且

$R^9$ 在各情況下獨立地選自  $R^7$ 、 $-(C_{3-7})$ 環烷基、 $-(C_{1-6})$ 烷基、 $-C(=O)-R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{10}$ 及  $-C(=O)N(H)R^{10}$ ；

其中  $R^7$ 係如上文所定義；

其中該  $(C_{1-6})$ 烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基及  $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ ；且

其中  $R^{10}$ 在各情況下獨立地選自  $(C_{1-6})$ 烷基及 **Het**，

其中該 **Het**視需要經  $(C_{1-6})$ 烷基取代；且

其中該  $(C_{1-6})$ 烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基及  $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ 。

9. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中  $R^{20}$ 係選自：

b)  $R^7$ ，其中  $R^7$ 之定義為 **Het**；其中該 **Het**視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、 $-OH$ 、 $(C_{1-6})$ 鹵烷基、 $-C(=O)-(C_{1-6})$ 烷基、 $-SO_2(C_{1-6})$ 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ 或  $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 烷基；

ii)  $(C_{1-6})$ 烷基，其視需要經  $-OH$ 或  $-O-(C_{1-6})$ 烷基取代；及

iii) **Het**

c)  $-C(=O)-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基、 $-O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基、 $-S-R^7$ ，

其中  $R^7$  係如上文所定義；

d) **Het**-( $C_{1-6}$ )烷基，

其中該 **Het** 視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、-OH、( $C_{1-6}$ )鹵烷基、-C(=O)-( $C_{1-6}$ )烷基、-SO<sub>2</sub>( $C_{1-6}$ )烷基、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH( $C_{1-4}$ )烷基、-C(=O)-N(( $C_{1-4}$ )烷基)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_{1-4}$ )烷基、-N(( $C_{1-4}$ )烷基)<sub>2</sub> 或 -NH-C(=O)( $C_{1-4}$ )烷基；

ii) ( $C_{1-6}$ )烷基，其視需要經 -OH 或 -O-( $C_{1-6}$ )烷基取代；及

iii) 芳基或 **Het**，其中該芳基及該 **Het** 各自視需要經鹵基或 ( $C_{1-6}$ )烷基取代；及

e) -( $C_{1-6}$ )伸烷基-N( $R^8$ ) $R^9$ ，其中

$R^8$  在各情況下獨立地選自 H 及 ( $C_{1-6}$ )烷基；且

$R^9$  在各情況下獨立地選自  $R^7$ 、-( $C_{3-7}$ )環烷基-( $C_{1-6}$ )烷基、-C(=O)- $R^{10}$ 、-C(=O)OR<sup>10</sup> 及 -C(=O)N(H) $R^{10}$ ；

其中  $R^7$  係如上文所定義；

其中該 ( $C_{1-6}$ )烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：COOH、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_{1-4}$ )烷基及 -N(( $C_{1-4}$ )烷基)<sub>2</sub>；且

其中  $R^{10}$  在各情況下獨立地選自 ( $C_{1-6}$ )烷基及 **Het**，

其中該 **Het** 視需要經 ( $C_{1-6}$ )烷基取代。

10. 如請求項 1 至 7 中任一項之化合物，其中  $R^{20}$  係選自：

c) -C(=O)-**Het**、-( $C_{1-6}$ )伸烷基-O-**Het**、-( $C_{1-6}$ )伸烷基-S-

**Het** :

其中該 **Het** 視需要經 1 至 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C<sub>1-6</sub>) 烷基；及

d) **Het**-(C<sub>1-6</sub>) 烷基，

其中該 **Het** 視需要經 1 至 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>) 烷基、-N((C<sub>1-4</sub>) 烷基)<sub>2</sub> 或 -NH-C(=O)(C<sub>1-4</sub>) 烷基；

ii) (C<sub>1-6</sub>) 烷基-O-(C<sub>1-6</sub>) 烷基；及

e) -(C<sub>1-6</sub>) 伸烷基-N(H)R<sup>9</sup>，其中

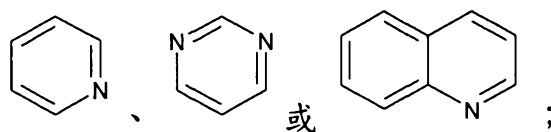
R<sup>9</sup> 在各情況下獨立地選自 **Het**，其視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C<sub>1-6</sub>) 烷基、鹵基、O-(C<sub>1-6</sub>) 烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>) 烷基及 -N((C<sub>1-4</sub>) 烷基)<sub>2</sub>。

11. 如請求項 10 之化合物，其中 R<sup>20</sup> 係選自：

c) -(C<sub>1-6</sub>) 伸烷基-O-**Het**、-(C<sub>1-6</sub>) 伸烷基-S-**Het**；

其中該 **Het** 視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C<sub>1-6</sub>) 烷基；且

其中 **Het** 係定義為：



d) **Het**-(C<sub>1-6</sub>) 烷基，

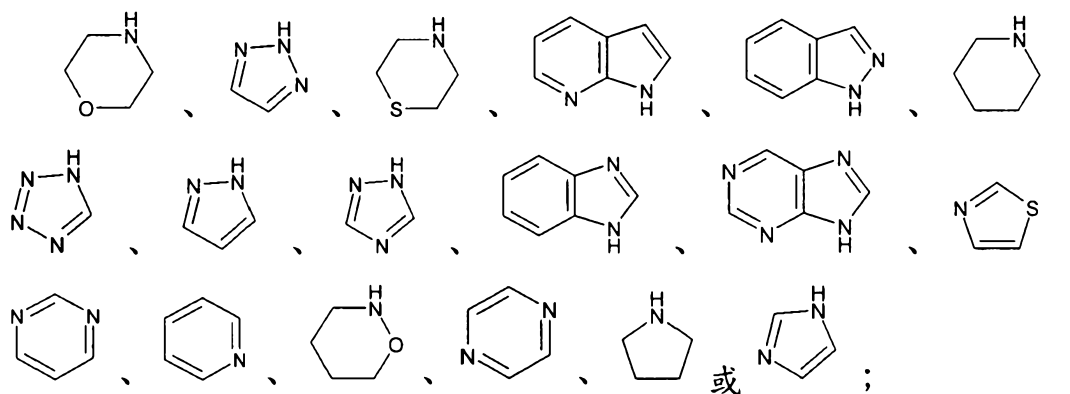
其中該 **Het** 視需要經 1 至 2 個各自獨立地選自以下基

團之取代基取代：

i) 鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4})$ 烷基；及

ii)  $(\text{C}_{1-6})$ 烷基；且

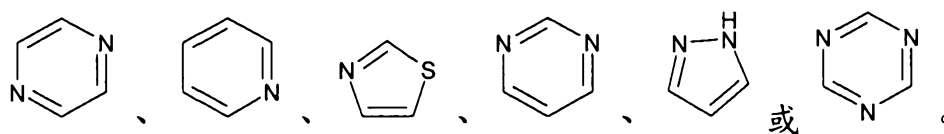
其中 **Het**之定義為：



e)  $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基  $-\text{N}(\text{H})\text{R}^9$ ，其中

$\text{R}^9$ 在各情況下獨立地選自 **Het**，其視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $(\text{C}_{1-6})$ 烷基、鹵基、 $\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基及 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ ；

且其中 **Het**之定義為：



12. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中  $\text{R}^5$ 為 $(\text{C}_{1-6})$ 烷基或 $(\text{C}_{3-7})$ 環烷基。

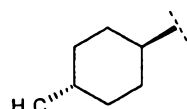
13. 如請求項12之化合物，其中  $\text{R}^5$ 為1-甲基乙基或環丁基。

14. 如請求項13之化合物，其中  $\text{R}^5$ 為1-甲基乙基。

15. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中  $\text{R}^6$ 係選自 $(\text{C}_{5-7})$ 環

烷基及芳基，該(C<sub>5-7</sub>)環烷基及該芳基各自視需要經1至5個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、-OH、-SH、-O-(C<sub>1-4</sub>)烷基及-S-(C<sub>1-4</sub>)烷基。

16. 如請求項15之化合物，其中R<sup>6</sup>為環己基，其視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：氟基、(C<sub>1-4</sub>)烷基及(C<sub>1-4</sub>)鹵烷基。



17. 如請求項16之化合物，其中R<sup>6</sup>為 。
18. 如請求項15之化合物，其中R<sup>6</sup>為苯基，其視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、(C<sub>1-4</sub>)烷基、-OH、(C<sub>1-4</sub>)鹵烷基及-O-(C<sub>1-4</sub>)烷基。
19. 如請求項1之化合物，其中：

R<sup>2</sup>為芳基或Het，其視需要經R<sup>20</sup>取代，其中R<sup>20</sup>為1至5個各自獨立地選自以下基團之取代基：

a) 鹵基；

b) R<sup>7</sup>，其中R<sup>7</sup>係選自H、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、(C<sub>3-7</sub>)環烷基、芳基及Het；

其中該芳基及該Het各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、-OH、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、-C(=O)-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-C(=O)-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>或-NH-C(=O)(C<sub>1-4</sub>)烷基；

ii)(C<sub>1-6</sub>)烷基，其視需要經-OH或-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；及

iii)芳基或Het，其中該芳基及該Het各自視需要經鹵基或(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；

c)-C(=O)-R<sup>7</sup>、-C(=O)-O-R<sup>7</sup>、-O-R<sup>7</sup>、-S-R<sup>7</sup>、-SO-R<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-O-R<sup>7</sup>、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-S-R<sup>7</sup>、-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-SO-R<sup>7</sup>或-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>；

其中R<sup>7</sup>係如上文所定義；

d)芳基-(C<sub>1-6</sub>)烷基或Het-(C<sub>1-6</sub>)烷基，

其中該芳基及該Het各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i)鹵基、-OH、(C<sub>1-6</sub>)鹵烷基、-C(=O)-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-C(=O)-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>)烷基、-N((C<sub>1-4</sub>)烷基)<sub>2</sub>或-NH-C(=O)(C<sub>1-4</sub>)烷基；

ii)(C<sub>1-6</sub>)烷基，其視需要經-OH或-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；及

iii)芳基或Het，其中該芳基及該Het各自視需要經鹵基或(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；及

e)-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>、-C(=O)-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>、或-(C<sub>1-6</sub>)伸烷基-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>，其中R<sup>8</sup>在各情況下獨立地選自H及(C<sub>1-6</sub>)烷基；且

R<sup>9</sup>在各情況下獨立地選自R<sup>7</sup>、-(C<sub>3-7</sub>)環烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-C(=O)-R<sup>10</sup>、-C(=O)OR<sup>10</sup>及-C(=O)N(H)R<sup>10</sup>；

其中  $R^7$  係如上文所定義；

其中該  $(C_{1-6})$  烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$  烷基及  $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ ；且

其中  $R^{10}$  在各情況下獨立地選自  $(C_{1-6})$  烷基及 **Het**，其中該 **Het** 視需要經  $(C_{1-6})$  烷基取代；且

其中該  $(C_{1-6})$  烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$  烷基及  $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ ；且

$R^5$  係選自  $H$ 、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{3-7})$  環烷基及 **Het**；該  $(C_{1-6})$  烷基及該 **Het** 各自視需要經 1 至 4 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $(C_{1-6})$  烷基、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)-(C_{1-6})$  烷基、 $-C(=O)-O-(C_{1-6})$  烷基、 $-C(=O)-NH-(C_{1-6})$  烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-6})\text{烷基})_2$  及  $-SO_2(C_{1-6})$  烷基；且

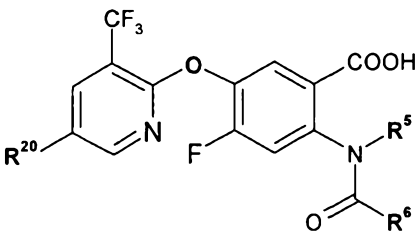
$R^6$  係選自  $(C_{5-7})$  環烷基及芳基；

該  $(C_{5-7})$  環烷基及該芳基各自視需要經 1 至 5 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  鹵烷基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O-(C_{1-4})$  烷基及  $-S-(C_{1-4})$  烷基；

其中 **Het** 為具有 1 至 4 個各自獨立地選自  $O$ 、 $N$  及  $S$  之雜原子之 4 至 7 員飽和、不飽和或芳族雜環，或在可能時具有 1 至 5 個各自獨立地選自  $O$ 、 $N$  及  $S$  之雜原子之 7 至 14 員飽和、不飽和或芳族雜多環；

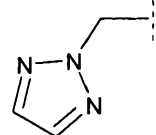
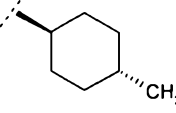
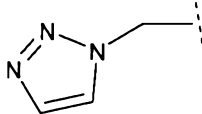
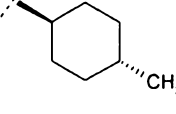
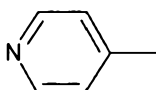
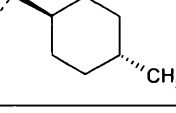
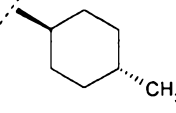
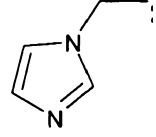
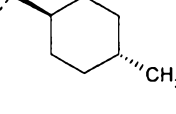
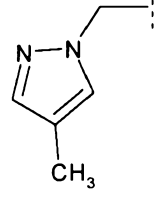
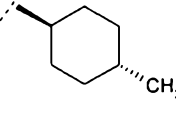
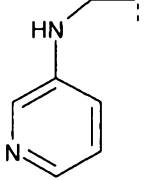
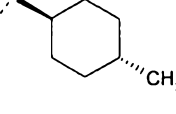
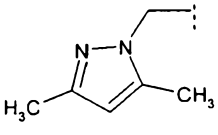
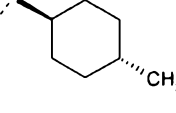
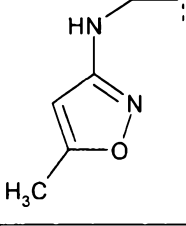
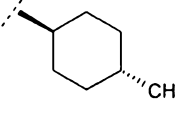
或其鹽或酯。

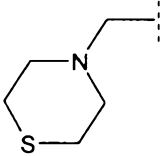
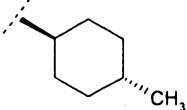
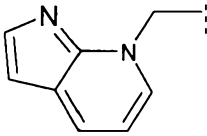
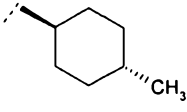
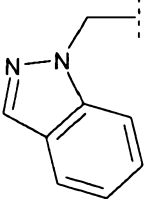
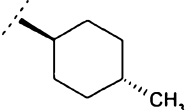
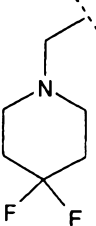
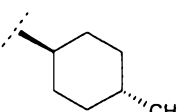
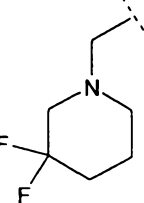
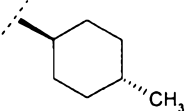
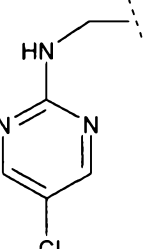
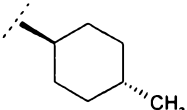
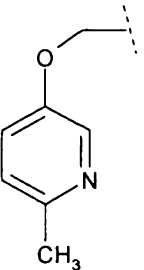
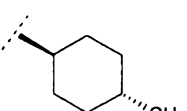
20. 如請求項 1 之化合物，其具有下式：

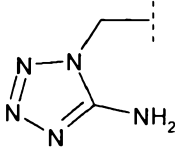
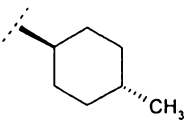
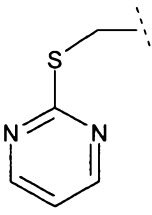
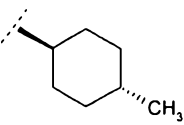
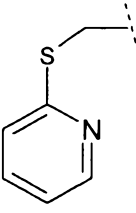
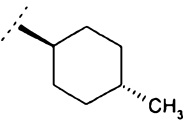
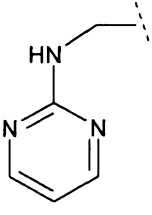
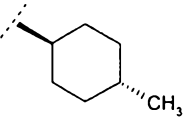
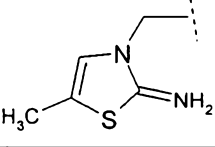
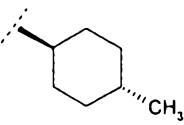
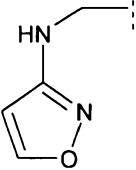
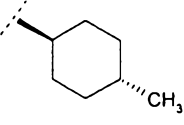
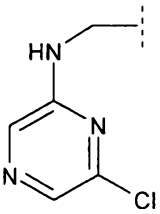
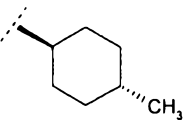
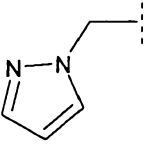
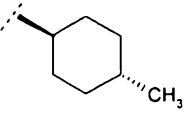


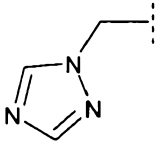
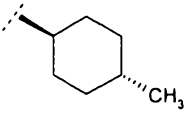
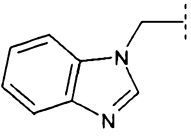
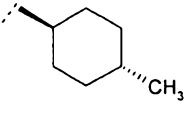
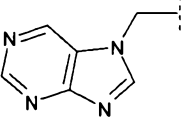
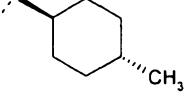
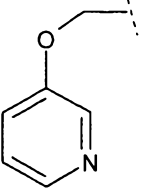
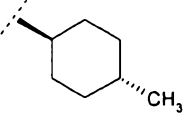
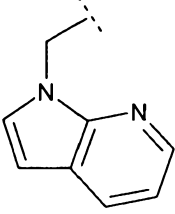
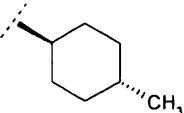
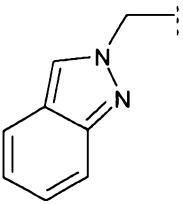
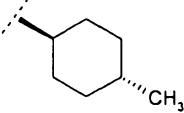
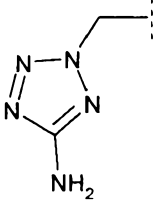
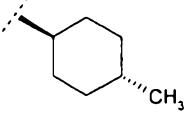
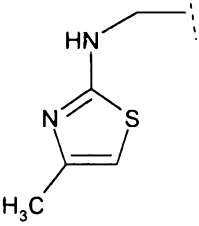
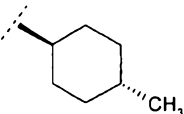
其中 R<sup>20</sup>、R<sup>5</sup>及 R<sup>6</sup>之定義為：

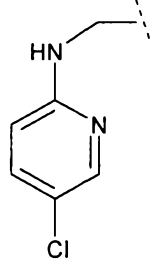
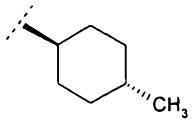
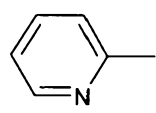
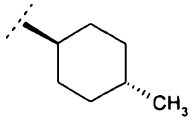
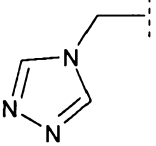
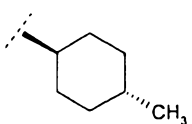
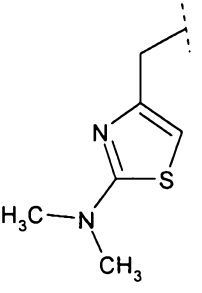
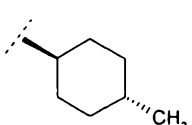
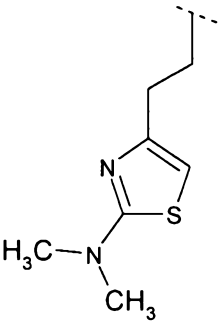
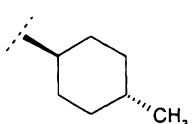
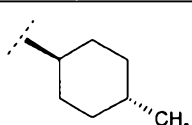
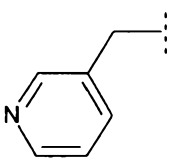
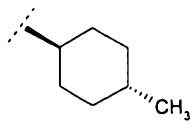
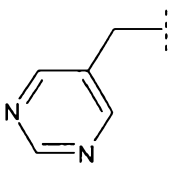
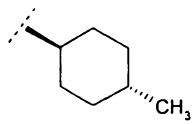
| R <sup>20</sup>     | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> |   |
|---------------------|----------------|----------------|---|
| -CH <sub>2</sub> OH |                |                | ; |
|                     |                |                | ; |
|                     |                |                | ; |
|                     |                |                | ; |
|                     |                |                | ; |
|                     |                |                | ; |
|                     |                |                | ; |

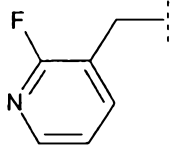
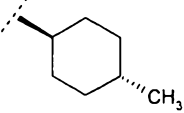
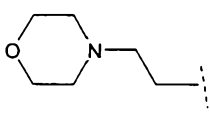
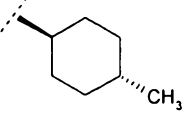
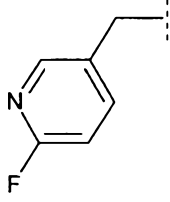
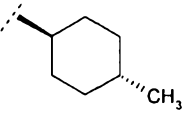
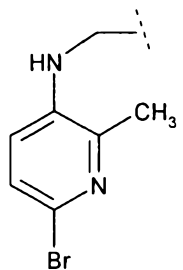
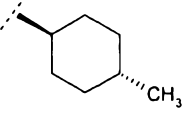
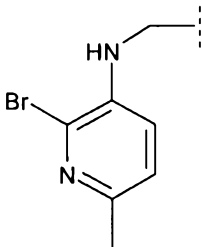
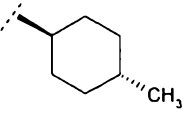
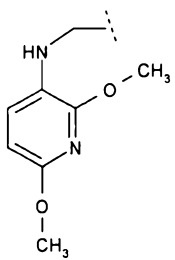
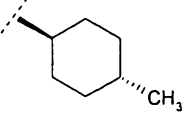
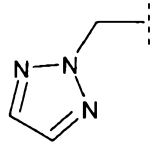
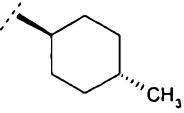
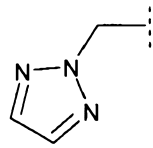
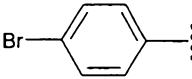
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
| H                                                                                   |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|   |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

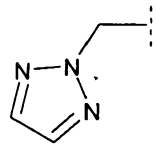
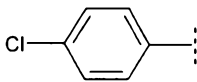
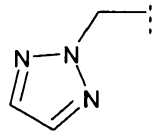
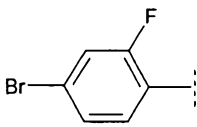
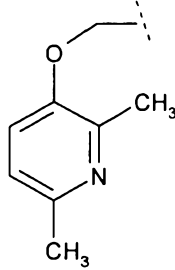
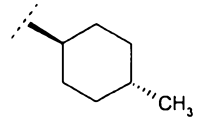
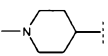
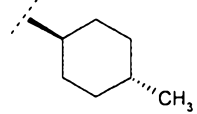
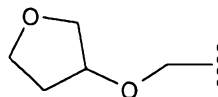
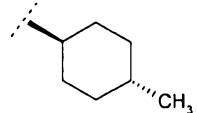
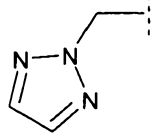
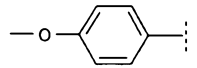
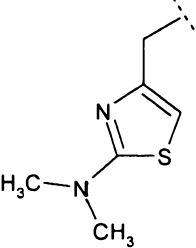
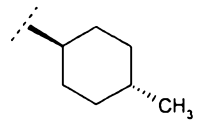
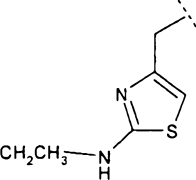
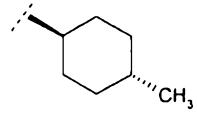
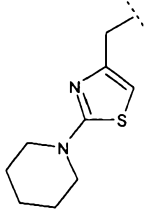
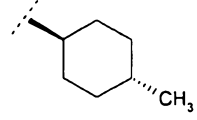
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|   |    |    | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|   |    |   | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

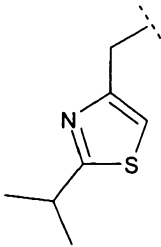
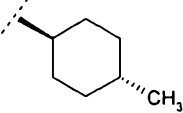
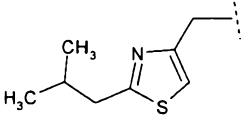
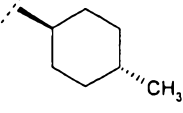
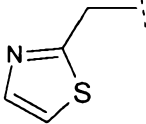
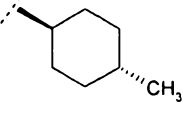
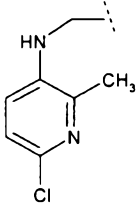
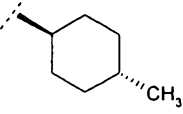
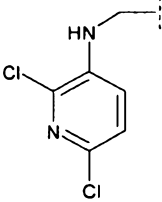
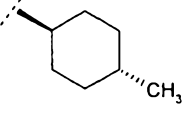
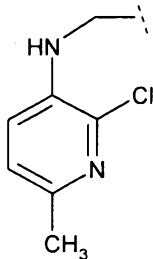
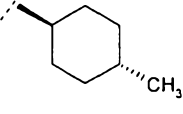
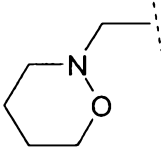
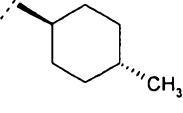
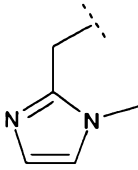
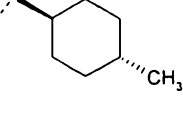
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|   |   |   | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|   |    |    | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

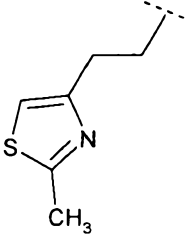
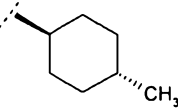
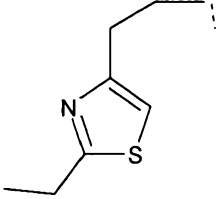
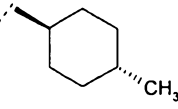
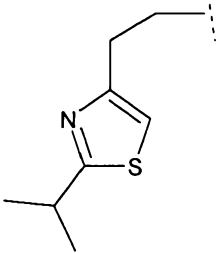
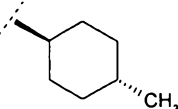
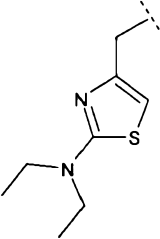
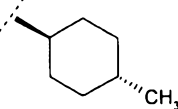
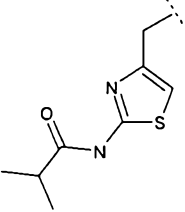
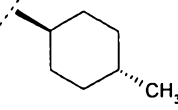
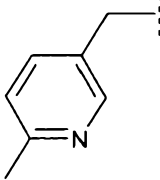
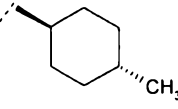
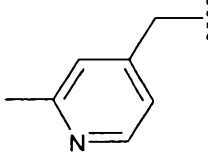
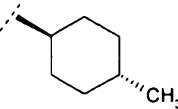
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

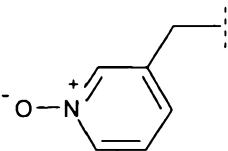
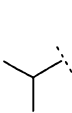
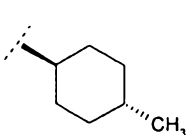
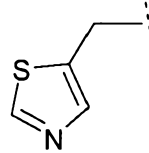
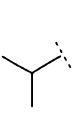
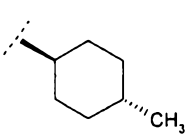
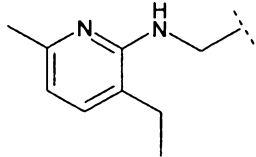
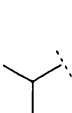
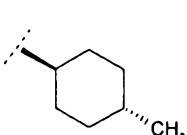
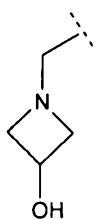
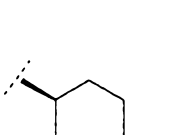
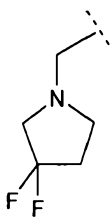
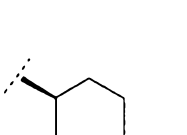
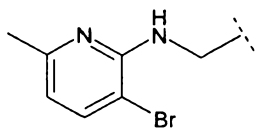
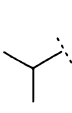
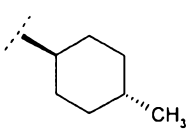
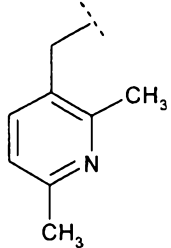
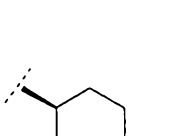
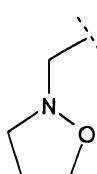
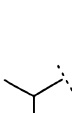
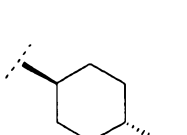
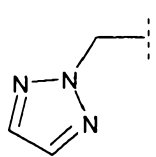
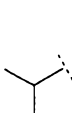
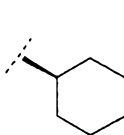
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
| -H                                                                                  |    |    | ; |
|   |  |   | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

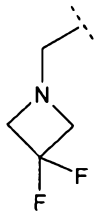
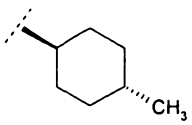
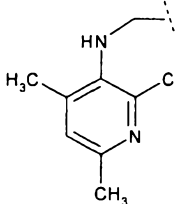
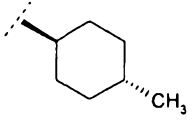
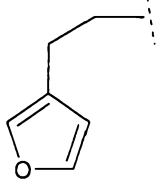
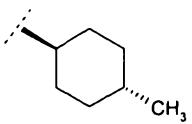
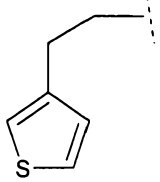
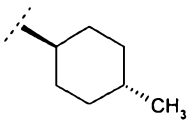
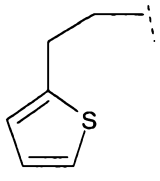
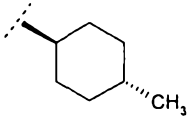
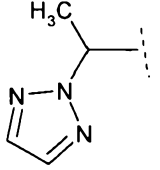
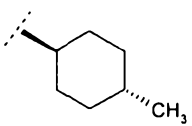
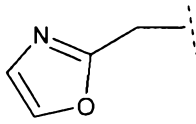
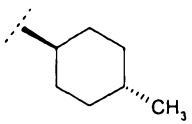
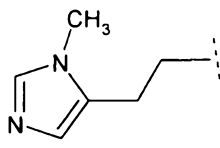
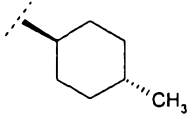
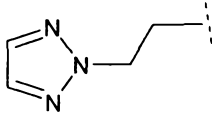
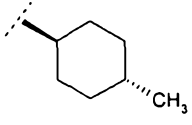
|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

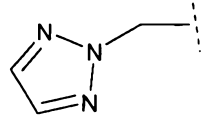
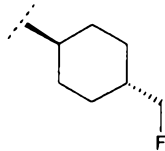
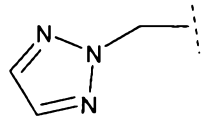
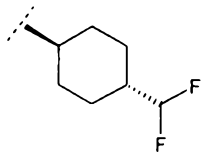
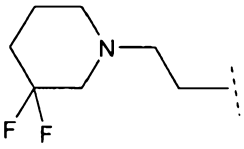
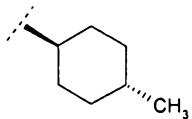
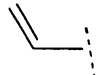
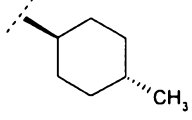
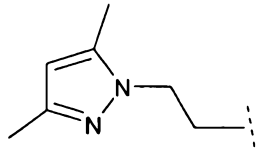
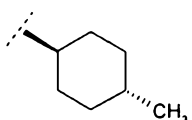
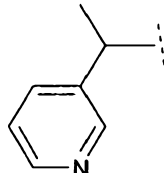
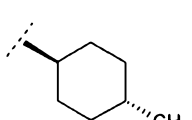
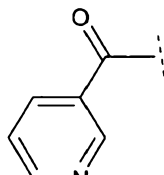
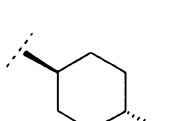
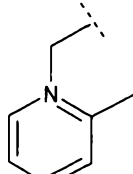
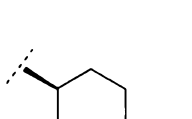
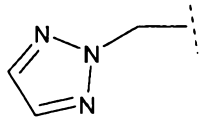
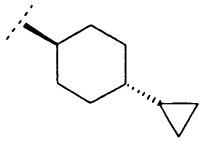
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

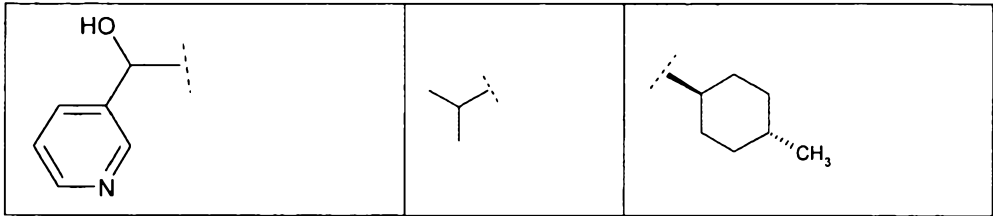


|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|   |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

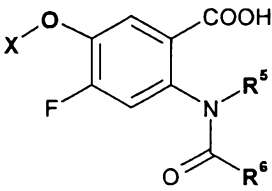
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|   |   |   | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |   | ; |

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|   |    |   | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

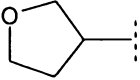
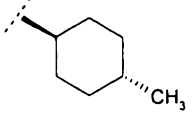
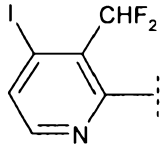
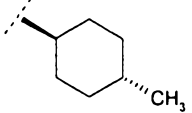
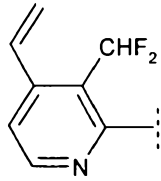
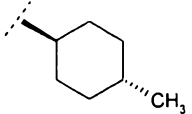
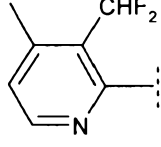
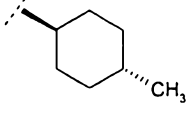
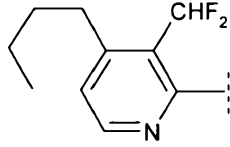
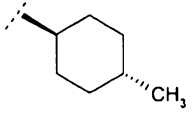
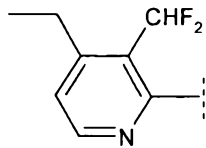
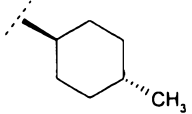
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    |    |    | ;   |
|    |    |    | ;   |
|    |    |    | ;   |
|    |    |    | ;   |
|    |    |    | ;   |
|  |  |  | ;   |
|  |  |  | ;   |
|  |  |  | ;   |
|  |  |  | ; 及 |

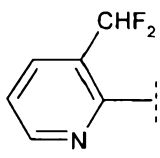
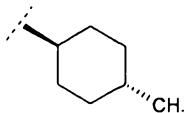
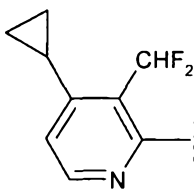
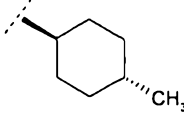
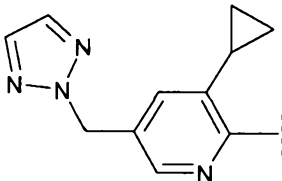
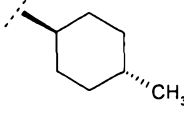
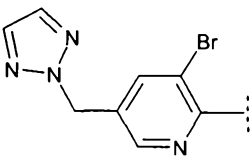
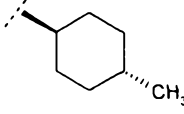
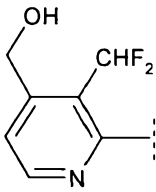
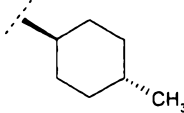
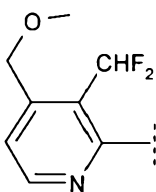
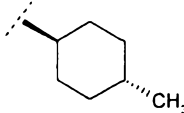
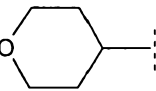
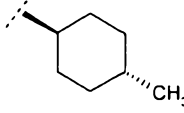
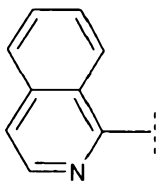
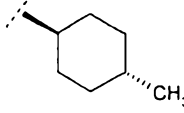
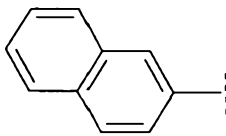
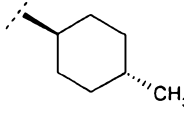


21. 如請求項1之化合物，其具有下式：



其中 X、R<sup>5</sup>及 R<sup>6</sup>係定義為：

| X                                                                                   | R <sup>5</sup>                                                                      | R <sup>6</sup>                                                                       |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |   | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

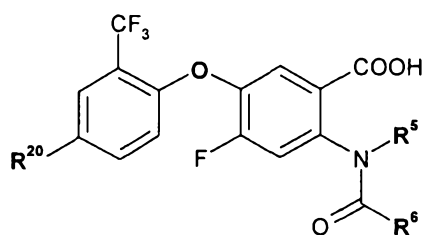
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|   |  |   | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |

; 及

。

22. 如請求項1之化合物，其具有下式：



其中  $R^{20}$ 、 $R^5$  及  $R^6$  係定義為：

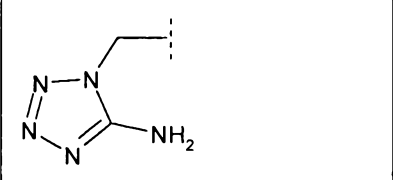
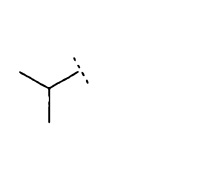
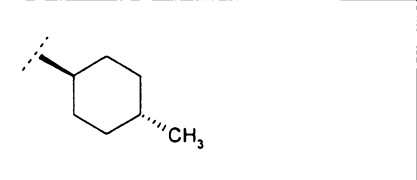
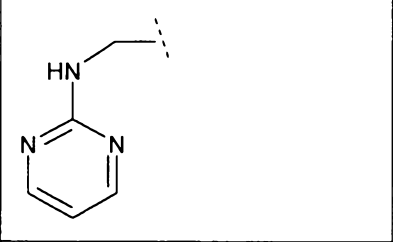
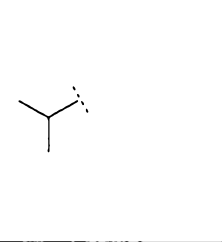
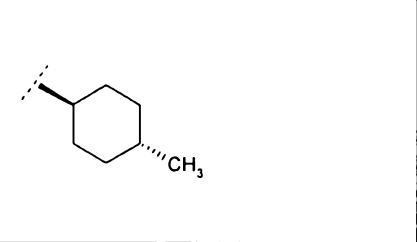
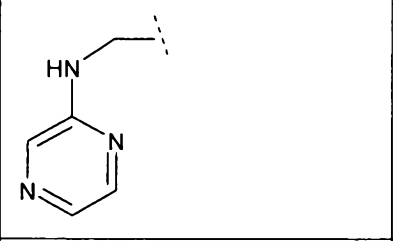
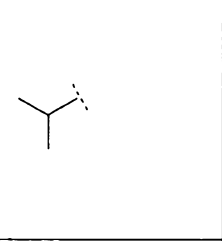
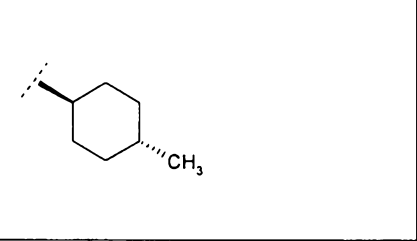
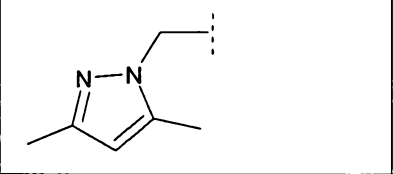
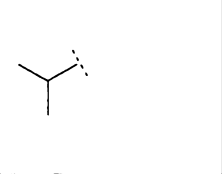
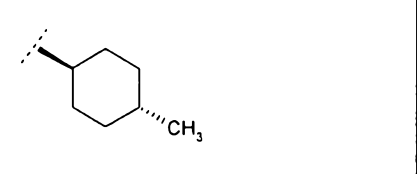
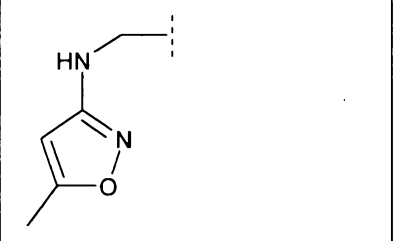
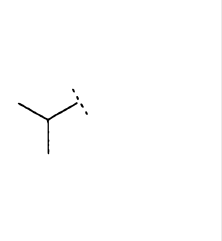
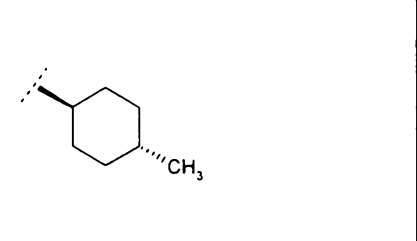
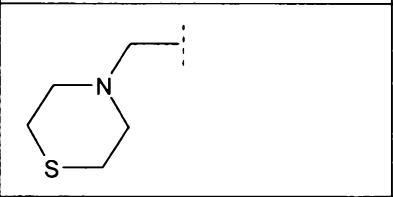
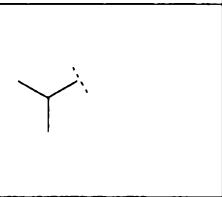
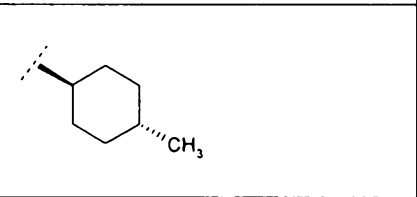
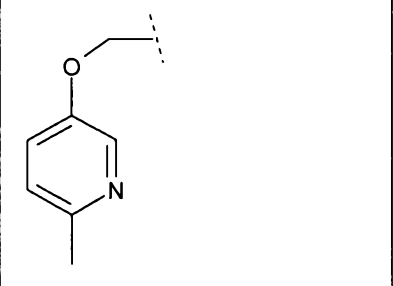
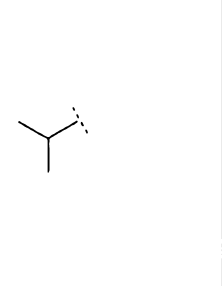
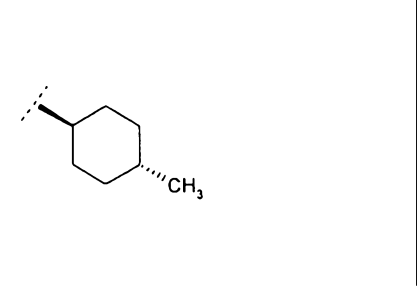
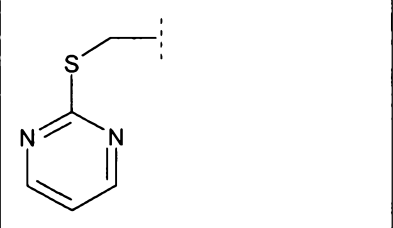
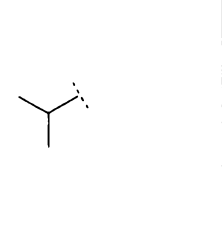
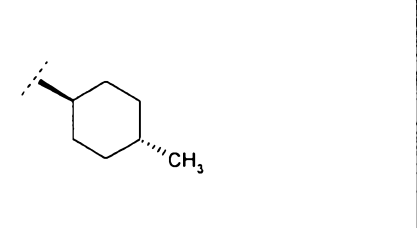
| $R^{20}$ | $R^5$ | $R^6$ |
|----------|-------|-------|
|          |       |       |
|          |       |       |
|          |       |       |
|          |       |       |

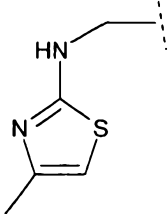
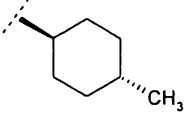
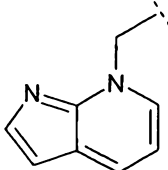
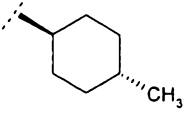
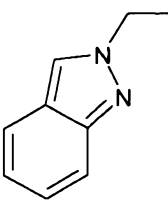
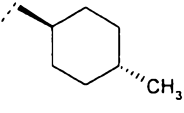
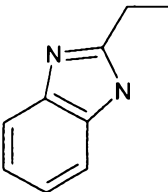
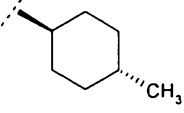
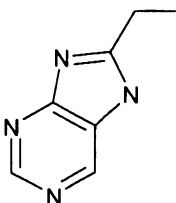
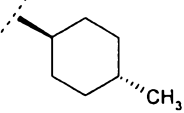
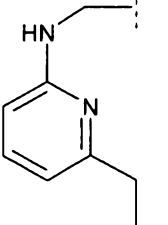
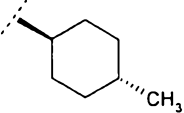
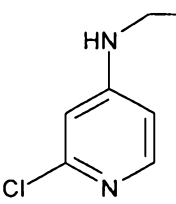
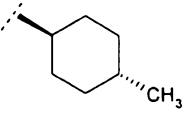
;

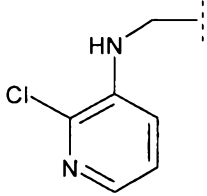
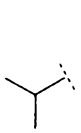
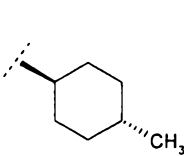
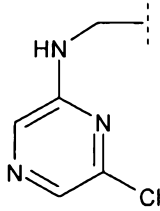
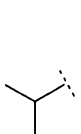
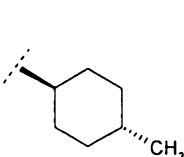
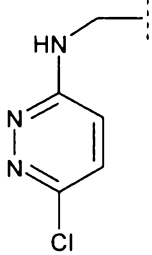
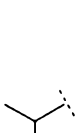
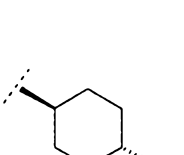
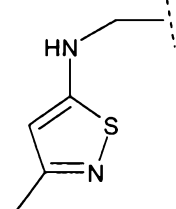
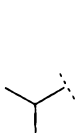
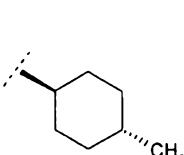
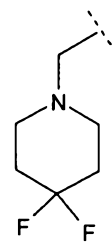
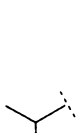
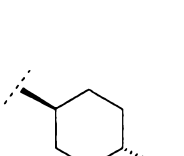
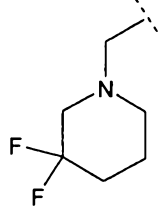
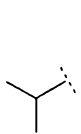
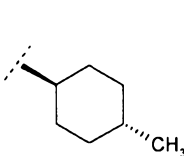
;

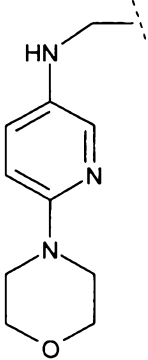
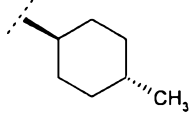
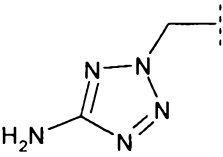
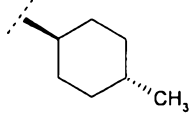
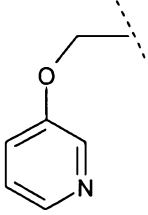
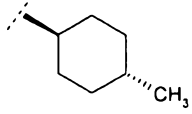
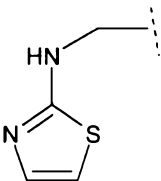
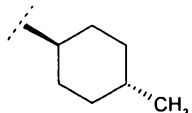
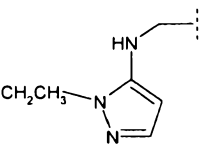
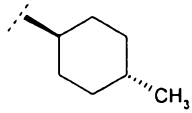
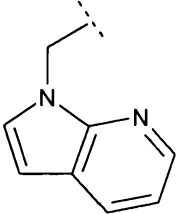
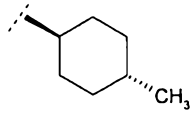
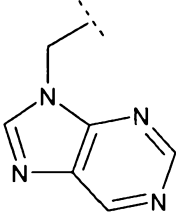
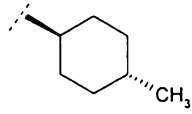
;

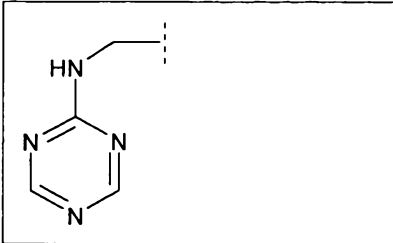
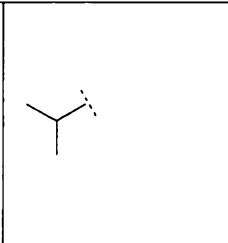
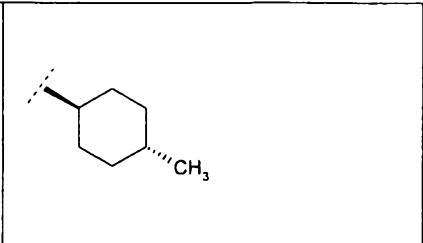
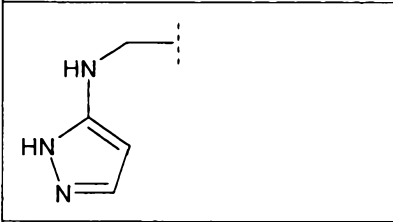
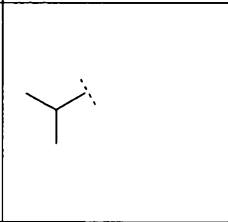
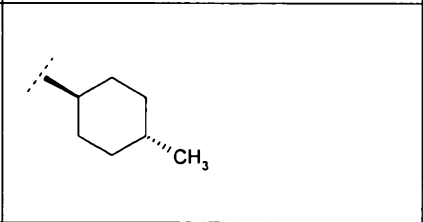
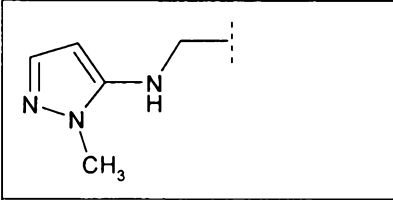
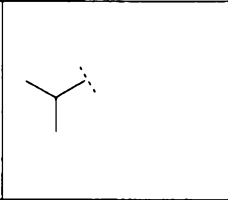
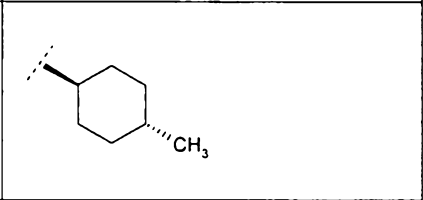
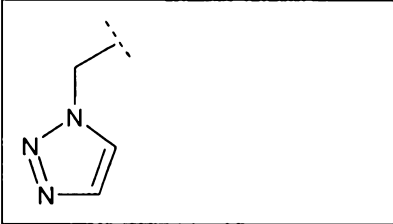
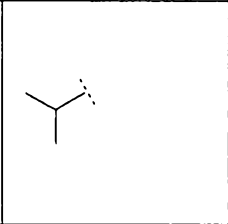
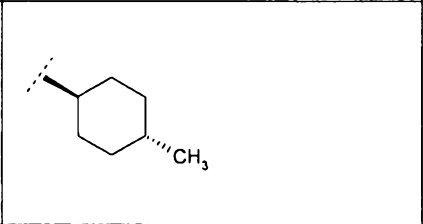
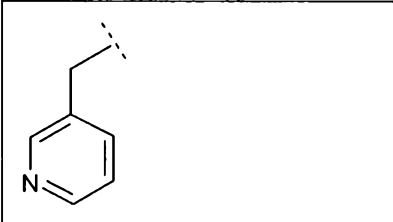
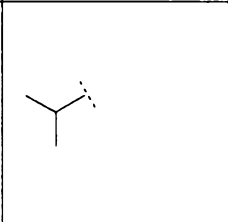
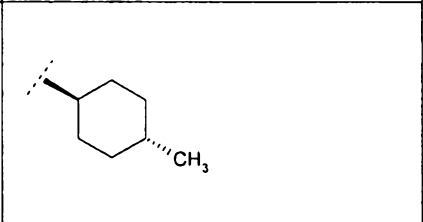
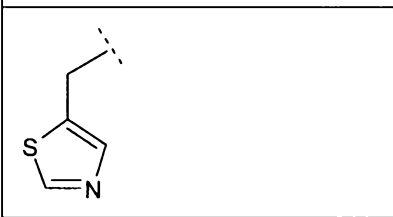
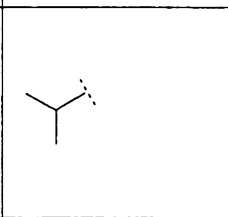
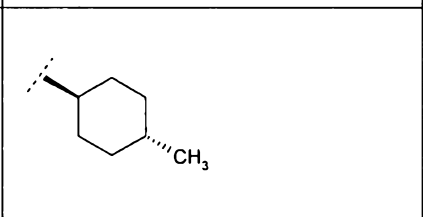
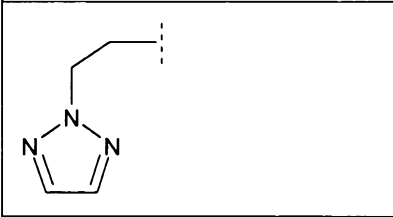
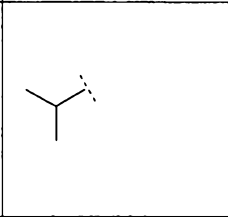
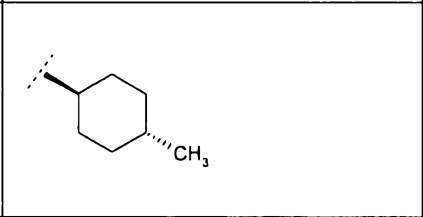
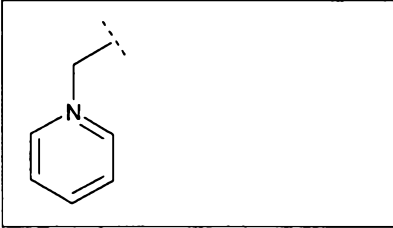
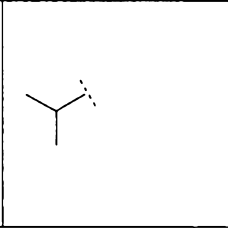
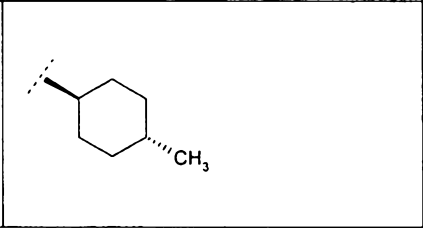
;

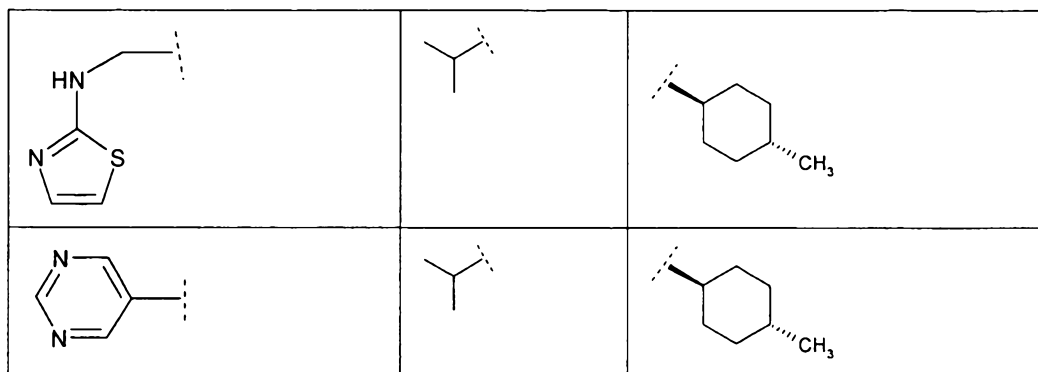
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|   |   |   | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|   |   |   | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|   |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|    |    |    | ; |
|   |   |   | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |
|  |  |  | ; |



23. 一種如請求項1至7及19至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯；其係作為藥劑。
24. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯；及一或多種醫藥學上可接受之載劑。
25. 如請求項24之醫藥組合物，其另外包含至少一種其他抗病毒劑。
26. 如請求項25之醫藥組合物，其中該抗病毒劑係選自：病毒唑(ribavirin)及金剛胺(amantadine)。
27. 如請求項25之醫藥組合物，其中該抗病毒劑為其他抗HCV劑。
28. 如請求項27之醫藥組合物，其中該其他抗HCV劑為選自 $\alpha$ -干擾素、 $\beta$ -干擾素、 $\delta$ -干擾素、 $\gamma$ -干擾素及 $\omega$ -干擾素之免疫調節劑。
29. 如請求項27之醫藥組合物，其中該其他抗HCV劑為HCV聚合酶之另一抑制劑。
30. 如請求項27之醫藥組合物，其中該其他抗HCV劑為HCV NS3蛋白酶之抑制劑。
31. 如請求項27之醫藥組合物，其中該其他抗HCV劑為該

HCV生命週期中之另一標靶之抑制劑。

32. 如請求項31之醫藥組合物，其中該HCV生命週期中之另一標靶之抑制劑為抑制選自HCV解螺旋酶、HCV NS2/3蛋白酶及HCV IRES之標靶之藥劑。
33. 一種如請求項24至32中任一項之組合物之用途，其係用於製造治療罹患C型肝炎病毒感染或有罹患該感染風險之哺乳動物的C型肝炎病毒感染之藥劑。
34. 一種如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯之用途，其係用於製造治療罹患C型肝炎病毒感染或有罹患該感染風險之哺乳動物的C型肝炎病毒感染之藥劑。
35. 如請求項34之用途，其中該藥劑另外包含至少一種其他抗病毒劑或係與至少一種其他抗病毒劑組合使用。
36. 一種製品，其包含有效治療C型肝炎病毒感染之組合物；及包含指示該組合物可用以治療該C型肝炎病毒感染之標籤的包裝材料；其中該組合物包含如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯。
37. 一種抑制C型肝炎病毒複製之方法，其包含在抑制C型肝炎病毒複製之條件下，將該病毒暴露於有效量之如請求項1至22中任一項之化合物或其鹽或酯。
38. 一種如請求項1至22中任一項之化合物或其鹽或酯抑制C型肝炎病毒複製之用途。

**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**